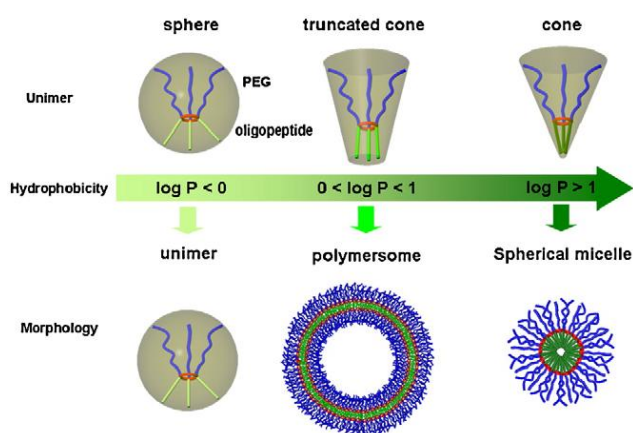


Trabajo final de máster

“Síntesis y caracterización de dendrímeros fosfazeno anfífilos para su uso como transportadores de fármacos”



Autor: Raúl Vidal Lambán

Dirigido por Dra. Josefina Jiménez

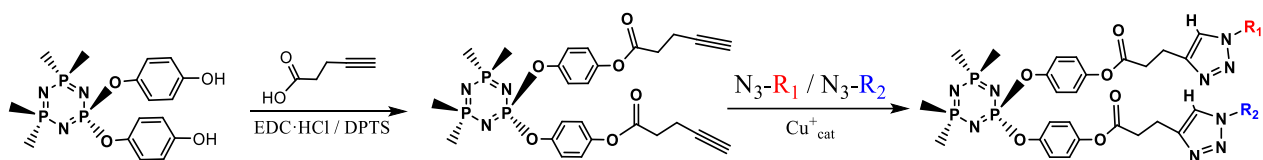
Septiembre de 2019

Realizado en el Departamento de Química Inorgánica- Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea. Grupo Cristales Líquidos y Polímeros

RESUMEN

En el presente trabajo de fin de máster se han sintetizado y caracterizado nuevos ciclofosfazenos anfífilos, con grupos laterales hidrófilos poli(etilenglicol), PEG, y grupos laterales hidrófobos basados en azobencenos (Azo-iBuO) para la preparación de autoensamblados fotoestimulables, con potencial utilidad como transportadores y liberadores de fármacos. Posteriormente se han preparado agregados en agua de dichos compuestos y se ha estudiado la morfología resultante.

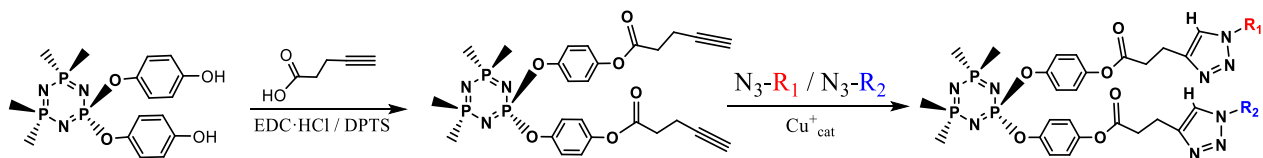
En concreto se han obtenido dos familias de compuestos diferenciados, aquellos derivados de un ciclotrifosfazeno trímero con 6 grupos laterales alquino (dendrímico de generación 0, **G0(alquino)**₆) y de otro con 12 grupos alquino (dendrímico de generación 1, **G1(alquino)**₁₂). La estrategia de síntesis en ambos casos ha sido la cicloadición de las azidas hidrófilas e hidrófobas a los alquinos terminales de **G0(alquino)**₆ y **G1(alquino)**₁₂, de forma sucesiva, introduciendo primero la azida hidrófila. Variando la relación molar de azida hidrófila/hidrófoba en la reacción, se han obtenido fosfazenos anfífilos con diferente proporción de grupos hidrófilos/hidrófobos, **G0(Azo-iBuO)**_{6-n}(PEG)_n (**n=2, 3 o 4**) y **G1(Azo-iBuO)**_{12-n}(PEG)_n (**n= 4 o 6**) y se ha estudiado su influencia en la morfología de los agregados formados.



ABSTRACT

In the present master's thesis, new amphiphilic cyclophosphazenes have been synthesized and characterized, bearing hydrophilic side groups poly(ethylene glycol), PEG, and hydrophobic side groups based on azobenzenes (Azo-iBuO) for the preparation of photoresponsive self-assemblies, with potential utility in drug-delivery applications. Subsequently, aggregates in water of these compounds have been prepared and the resulting morphology has been studied.

Specifically, two families of differentiated compounds have been obtained, those derived from a trimeric cyclophosphazene with 6 alkyne side groups (generation 0 dendrimer, **G0(alkyne)**₆) and another with 12 alkyne groups (generation 1 dendrimer, **G1(alkyne)**₁₂). The synthetic strategy in both cases has been the successively cycloaddition of hydrophilic and hydrophobic azides to the terminal alkynes of **G0(alkyne)**₆ and **G1(alkyne)**₁₂, being the hydrophilic azide the first one to be introduced. By varying the molar ratio of hydrophilic / hydrophobic azide in the reaction, amphiphilic phosphazenes with different proportions of hydrophilic / hydrophobic groups have been obtained, **G0(Azo-iBuO)**_{6-n}(PEG)_n (**n = 2, 3 or 4**) and **G1(Azo-iBuO)**_{12-n}(PEG)_n (**n = 4 or 6**) and its influence on the morphology of the aggregates formed has been studied.



INDICE

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	pág 1
II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	pág 6
II.1.Síntesis y caracterización de los fosfazenos de partida GO(alquino) ₆ y G1(alquino) ₁₂	pág 6
II.2.Síntesis y caracterización de la azida hidrófoba.....	pág 9
II.3.Reacciones de ciclo-adición de azidas a alquinos en GO(alquino) ₆	pág 10
II.4.Reacciones de ciclo-adición de azidas a alquinos en G1(alquino) ₁₂	pág 19
II.5.Preparación de autoensamblados en agua.....	pág 26
III. CONCLUSIONES	pág 30
IV. ANEXOS	pág 31
IV. ANEXO 1. PARTE EXPERIMENTAL.....	pág 31
IV. ANEXO 1.1.Instrumentación utilizada. Reactivos.....	pág 31
IV. ANEXO 1.2.Síntesis de los compuestos.....	pág 33
IV. ANEXO 2. DATOS DE CARACTERIZACIÓN.....	pág 42
IV. ANEXO 3. ESPECTROS DE LOS COMPUESTOS PREPARADOS.....	pág 53
IV. ANEXO 4.IMÁGENES DE TEM.....	pág 114

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

El desarrollo de nuevos métodos de dosificación que mejoren los perfiles de eficacia/seguridad de fármacos ha sido objeto de intensa investigación en los últimos años. Uno de los métodos desarrollados consiste en el uso de moléculas anfífilas capaces de autoensamblarse formando estructuras idóneas para encapsular y liberar fármacos. ^[1]

De particular interés en este campo del encapsulado y liberación de fármacos es la preparación de autoensamblados poliméricos sensibles a determinados estímulos como la temperatura, el pH o la luz. En nuestro grupo de *Cristales Líquidos y Polímeros* de la *Universidad de Zaragoza* se viene trabajando en los últimos años en este campo, en particular en micelas y vesículas poliméricas fotoestimulables. Los primeros sistemas descritos en nuestro grupo son copolímeros bloque anfífilos dendrítico-lineales que están funcionalizados con unidades de azobenceno (Figura 1.1) ^[2]

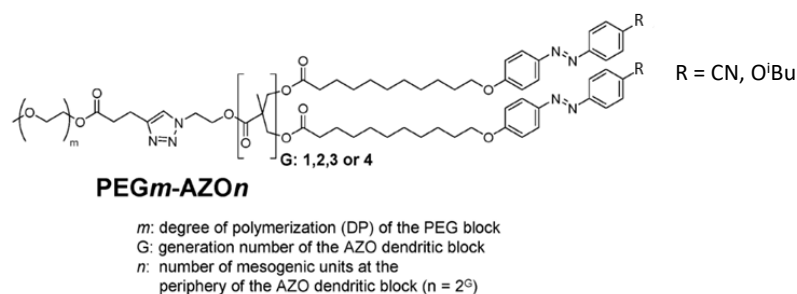


Figura 1.1. Estructura química del copolímero bloque dendrítico lineal PEG_m-AZO_n

Estos derivados forman vesículas que se deforman e incluso se rompen al ser irradiadas con luz UV y que son capaces de encapsular-liberar sondas fluorescentes, lo que abre la posibilidad de utilizarlas para encapsular otras moléculas de interés, como fármacos, que puedan ser liberados a demanda con luz como estímulo. ^[3] La fotoestimulación de estos derivados es debida a la capacidad de isomerización fotoinducida del azobenceno entre sus dos isómeros E (trans, termodinámicamente estable) y Z (cis), generando un cambio estructural y de polaridad, como se muestra en la Figura 1.2.

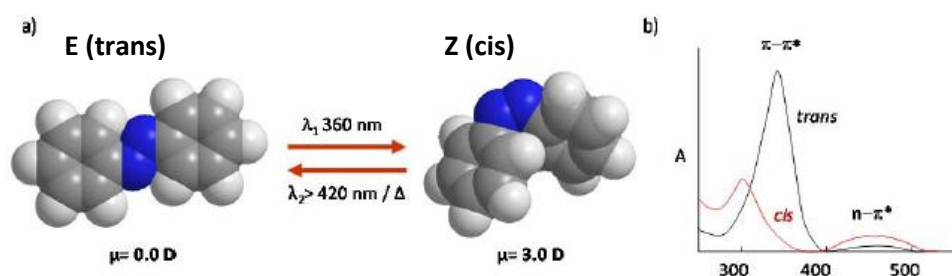


Figura 1.2. a) Isomerización del azobenceno. b) Espectro UV típico de los dos isómeros de azobenzenos.

En esta línea de obtener compuestos capaces de autoensamblarse se conocen también en la bibliografía distintos trabajos con fosfazenos. De hecho, se ha indicado que éstos ofrecen una

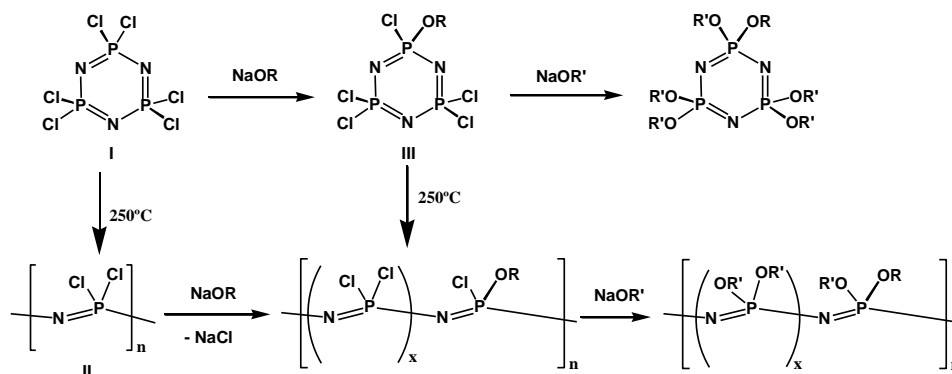
[1] Yoon S. Lee. *Self-assembly and nanotechnology. A force balance approach*; Jhon Wiley & Sons: 2008

[2] J. del Barrio, L. Oriol, C. Sánchez, J. L. Serrano, A. Di Cicco, P. Keller, M. H. Li, Self-Assembly of Linear-Dendritic Diblock Copolymers: From Nanofibers to Polymersomes. *J. Am. Chem.* **2009**, *132*, 3762–3769

[3] N. Fomina, J. Sankaranarayanan, A. Almutairi, Photochemical mechanisms of light-triggered release from nanocarriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 1005-1020.

I. Introducción y Objetivos

plataforma única para el desarrollo de biomateriales avanzados ^[4] debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y a la existencia de una ruta sintética muy versátil, que permite una diversidad estructural sin precedentes ^[5, 6]. Estas moléculas sintéticas, basadas en la unidad de repetición $[NPX_2]$ y que incluyen oligómeros cíclicos o lineales y polímeros de alta masa molecular, se obtienen principalmente a partir del trímero cíclico comercial, hexaclorociclotrifosfazeno, $[N_3P_3Cl_6]$ (**I**) tal y como se recoge en el siguiente Esquema 1.



Esquema 1

Tanto los trímeros cíclicos (ciclofosfazenos, CPZ) como los polímeros (polifosfazenos, PPZ), que son los fosfazenos más estudiados, se obtienen por sustitución nucleófila de los átomos de cloro en el trímero clorado $[N_3P_3Cl_6]$ (**I**) o en el polímero análogo, polidiclorofosfazeno (**II**), respectivamente. Este método de sustitución nucleófila es muy versátil, de forma que es posible introducir casi cualquier grupo lateral, conociéndose así cientos de fosfazenos de fórmula general $[NPR_2]_n$, cuyas propiedades pueden prediseñarse eligiendo apropiadamente dicho grupo. Así, por elección apropiada del grupo lateral es posible modificar la flexibilidad y cristalinidad del material, su solubilidad, su estabilidad química general e, incluso, es posible diseñar materiales con propiedades que son difíciles de obtener con otros polímeros más convencionales. ^[7] La gran versatilidad sintética de este sistema permite, además, la fácil modificación de su carácter hidrófobo/hidrófilo ajustándolos a los valores adecuados para permitir su autoensamblaje en micelas o vesículas. Hoy se sabe, también, que mediante la introducción de grupos laterales adecuados en la cadena fosfazeno (como ésteres de aminoácidos, alcóxidos, imidazoles o aminas) es posible obtener PPZ degradables y sensibles a la hidrólisis. ^[8]

[4] R.S. Ullah, L. Wang, H. Yu, N.M. Abbasi, M. Akram, Z. -ul-Abdin, M. Saleem, M. Haroon, R. U. Khan, Synthesis of polyphosphazenes with different side groups and various tactics for drug delivery. *RSC Adv.*, **2017**, 7, 23363–23391 y referencias dentro.

[5] H.R. Allcock. *Chemistry and Applications of Polyphosphazenes*; John Wiley & Sons: 2002.

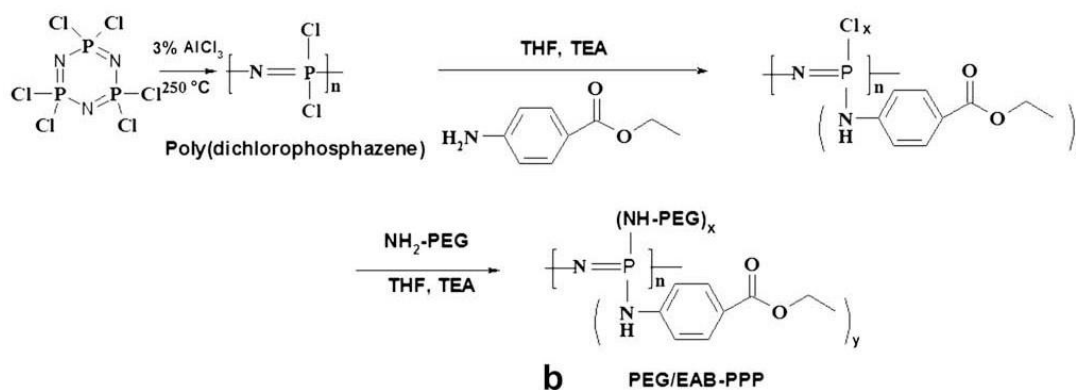
[6] A. K. Andrianov. *Polyphosphazenes for Biomedical Applications*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009

[7] (a) C.H. Honeyman, I. Manners, C.T. Morrissey, H.R. Allcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7035 y referencias dentro. (b) G.A. Carriedo, L. Fernández-Catuxo, F.J. García-Alonso, P. Gómez-Elipe, P.A. González, G. Sánchez, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1996**, 59, 1879. (c) C.W. Allen, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 119. (d) R. De Jaeger, M. Gleria, *Prog. Polym. Sci.*, **1998**, 23, 179. (e) H.R. Allcock, J.L. Desorcie, G.H. Riding, *Polyhedron*, **1987**, 6, 119. (f) V. Chandrasekhar, K.R. Justin Thomas, *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, 7, 1.

[8] C. T. Laurencin, M. E. Norman, H. M. Elgendy, S. F. El-Amin, H. R. Allcock, S. R. Pucher and A. A. Ambrosio, Use of polyphosphazenes for skeletal tissue regeneration. *J. Biomed. Mater. Res.*, **1993**, 27, 963–973.

I. Introducción y Objetivos

Por todo lo anterior, estos compuestos son de gran interés en medicina. ^[4] De hecho, en los últimos años se han desarrollado una variedad de PPZ capaces de encapsular fármacos por diferentes métodos, entre ellos mediante conjugados polímero-fármaco (en los que el fármaco está químicamente unido al PPZ), hidrogeles, microesferas, micelas o vesículas. ^[4] Así, como los copolímeros orgánicos, los PPZ anfífilos se autoensamblan en una variedad de estructuras, incluyendo vesículas y micelas esféricas, que han demostrado ser útiles para la encapsulación de fármacos, especialmente proteínas y fármacos anticancerígenos. Li Wang y Haojie Yu han revisado muy recientemente este tema ^[4]. En todos los casos se trata de PPZ anfífilos en los que se han introducido diferentes grupos laterales hidrófobos e hidrófilos mediante el método de sustitución macromolecular y en los que se estudia esencialmente cómo influye la estructura de los grupos laterales introducidos y la relación hidrófobo/hidrófilo en la estructura autoensamblada resultante. En el Esquema 2 se recogen alguno de ellos a modo de ejemplo. Los resultados indican que la morfología del autoensamblado varía de micelas a vesículas al disminuir la relación hidrófilo/hidrófobo como consecuencia de (a) modificar la estructura del grupo hidrófobo ^[9] (b) disminuir la longitud de la cadena del grupo PEG hidrófilo ^[10a] o (c) modificar la relación molar de los grupos laterales hidrófilo/hidrófobo en la reacción de sustitución macromolecular (valores de x e y en la fórmula recogida en el Esquema 2). ^[10b]



Esquema 2. Ruta sintética del PPZ con grupos PEG/EAB ^[10]

Los ciclofosfazenos (CPZ) son también atractivos en este campo. Recientemente se han publicado en la bibliografía CPZ monodispersos con grupos laterales hidrófilos (MPEG) e hidrófobos (oligopeptidos) que forman micelas termodinámicamente muy estables por auto-ensamblaje en disolución acuosa. ^[11] Los CPZ se pueden también utilizar como base de dendrímeros, dando lugar a una gran variedad de moléculas ramificadas, que se podrían funcionalizar adecuadamente para

[9] Fu J, Qiu L. Optimizing Hydrophobic Groups in Amphiphiles to induce Gold Nanoparticle Complex Vesicles for Stability Regulation. *Langmuir*, **2017**, 33, 12291-12299

[10] (a) C. Zheng, L. Qiu, K. Zhu. Novel polymersomes based on amphiphilic graft polyphosphazenes and their encapsulation of water-soluble anti-cancer drug. *Polymer*, **2009**, 50, 1173-1177; (b) J. Xu, Q. Zhao, Y. Jin, L. Qiu. High loading of hydrophilic/hydrophobic doxorubicin into polyphosphazene polymersome for breast cancer therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **2014**, 10, 349-358.

[11] (a) Y.J. Jun, U.S. Toti, H.Y. Kim, J.Y. Yu, B.M. Jeong, M.J. Jun, Y. S. Sohn, Thermoresponsive Micelles from Oligopeptide-Grafted Cyclotriphosphazenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 6173-6176. (b) U.S. Toti, S.H. Moon, H. Y. Kim, Y.J. Jun, B.M. Kim, Y.M. Park, B.M. Jeong, Y. S. Sohn, J. Control. Release, **2007**, 73, 137-172.

I. Introducción y Objetivos

utilizarlos en estas aplicaciones,^[12] con la ventaja adicional frente a los polímeros lineales de un fácil control de su peso molecular debido a la monodispersidad del esqueleto fosfazeno trímero.

En esta línea de preparación de autoensamblados fotoestimulables, en un trabajo de fin de grado anterior se desarrolló en el grupo la síntesis de CPZ anfífilos, utilizando como grupo hidrófilo poli(etilenglicol) de masa molecular $M_n=1000$ (PEG₁₀₀₀) y como grupos laterales hidrófobos azobencenos (ver Figura 1.3).^[13]

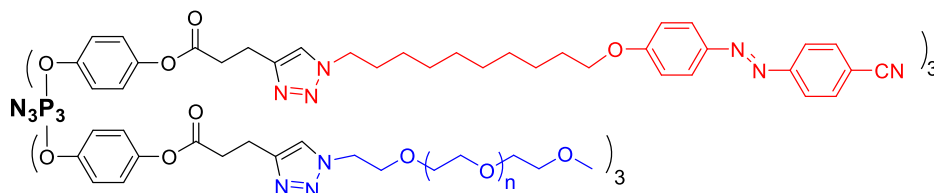
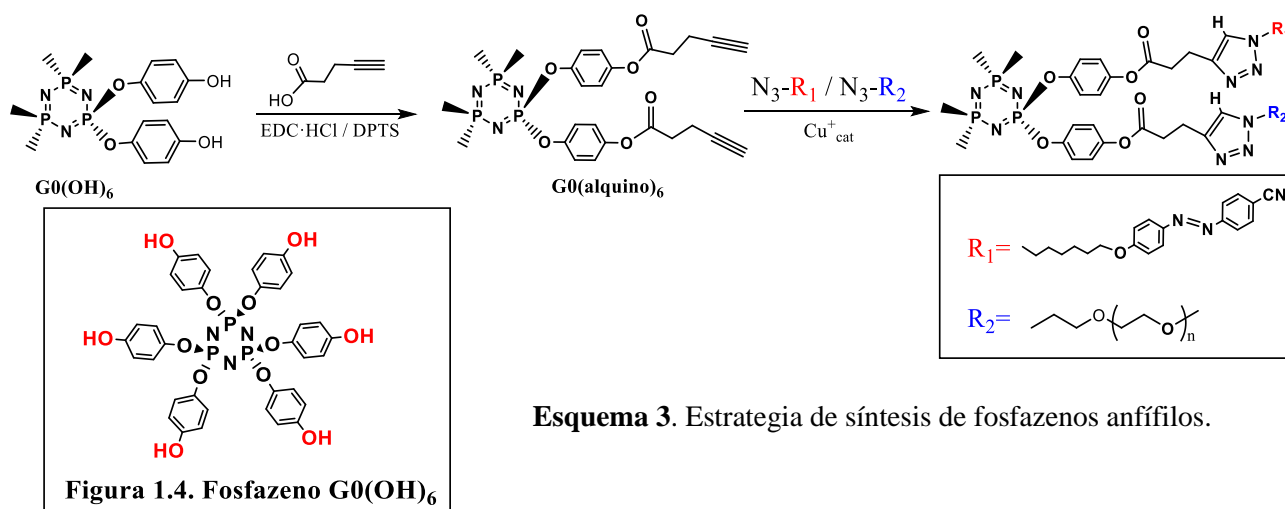


Figura 1.3. Trímero de fosfazeno anfífilo.

La estrategia empleada para la síntesis de estos fosfazenos anfífilos fue la mostrada en el Esquema 3.^[13] Partiendo del trímero hidroxifuncionalizado **G0(OH)₆**, que se muestra en la Figura 1.4, se obtuvo el fosfazeno funcionalizado con grupos alquino terminales **G0(alquino)₆**, cuya posterior reacción de ciclo-adición sucesiva o simultánea con la azida hidrófila e hidrófoba en proporción 3:3 permitió obtener los fosfazenos anfífilos deseados.



Esquema 3. Estrategia de síntesis de fosfazenos anfífilos.

Se encontró que el método de obtención de ciclo-adición sucesiva de las azidas presentaba ventajas frente a la adición simultánea (introduciendo primero la azida hidrófila), dado que además de conseguir un mayor control sobre la proporción hidrófoba/hidrófila introducida, se simplifica la purificación de los compuestos.

Continuando en la misma línea y basándonos en lo aprendido, **el objetivo de este trabajo fue la síntesis y caracterización de nuevos fosfazenos anfífilos fotoestimulables**, utilizando el mismo grupo lateral hidrófilo PEG₁₀₀₀ y también con grupos laterales basados en azobencenos pero ahora

[12] (a) L. Wang, Y.-X. Yang, X. Shi, S. Mignani, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, Cyclotriphosphazene core-based dendrimers for biomedical applications: an update on recent advances. *J. Mater. Chem. B*, **2018**, 6, 884-895. (b) A.-M. Caminade. Phosphorus dendrimers for nanomedicine. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 9830-9838

[13] R. Vidal. Síntesis y Caracterización de Fosfazenos para su uso como Transportadores de Fármacos. Trabajo fin de grado, Universidad de Zaragoza, septiembre de 2018.

utilizando el grupo mostrado en la Figura 1.5, diferente al utilizado previamente. Nos propusimos, además, **estudiar la morfología de sus agregados, algo que tampoco se hizo en el trabajo anterior.**

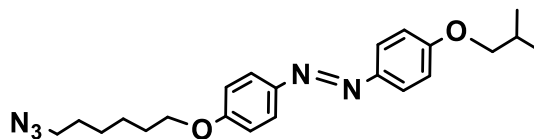


Figura 1.5. Azida hidrófoba (Azo-iBuO)

La utilización de este derivado azobenceno con un grupo iBuO terminal, en vez del grupo ciano utilizado anteriormente (Esquema 3), se debe a que los agregados formados con el ciano-derivado en polímeros orgánicos anfífilos, obtenidos también en nuestro grupo, no experimentaban una adecuada fotoestimulación.

Para su obtención nos propusimos seguir la misma estrategia de síntesis (Esquema 3), utilizando además del trímero funcionalizado con grupos alquino, **G0(alquino)₆**, el dendrímero análogo de primera generación **G1(alquino)₁₂** (ver Figura 1.6), y estudiar la influencia de ambas estructuras en la morfología de los agregados formados.

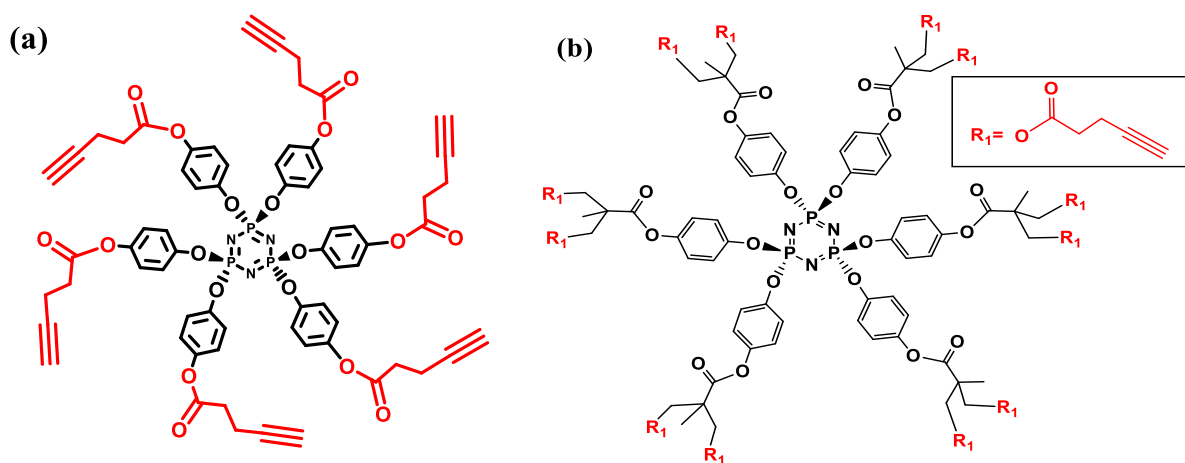


Figura 1.6. (a) G0(alquino)₆, (b) G1(alquino)₁₂

Dado que en los polímeros anfífilos, la morfología depende de la relación hidrófila/hidrófoba, nos planteamos también para este trabajo la síntesis y caracterización de los trímeros y dendrímeros con distintas proporciones de grupos hidrófilos y hidrófobos y el estudio de sus agregados.

A continuación, en el siguiente apartado II, recogemos los resultados obtenidos en este trabajo y su discusión. Las conclusiones se recogen en el apartado III y las condiciones concretas de obtención de los compuestos junto con la instrumentación utilizada para su caracterización, los datos y los espectros de IR y de RMN, masas e imágenes TEM se recogen en los anexos.

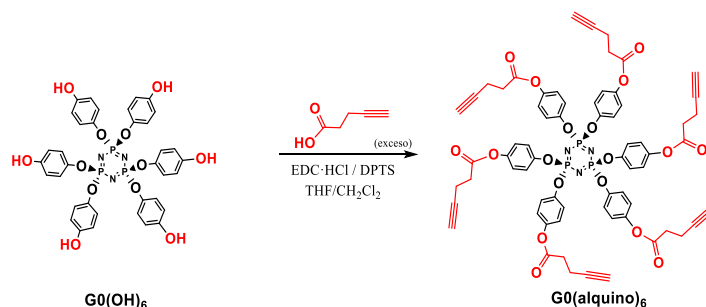
II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la consecución de los objetivos planteados se debe partir de los fosfazenos funcionalizados con grupos alquino (ver Figura 1.6), que han sido preparados para la realización de este trabajo, aunque sus métodos de obtención fueron optimizados en el trabajo previo de TFG. La azida hidrófoba ha sido sintetizada según la bibliografía, como indicaremos posteriormente.^[14]

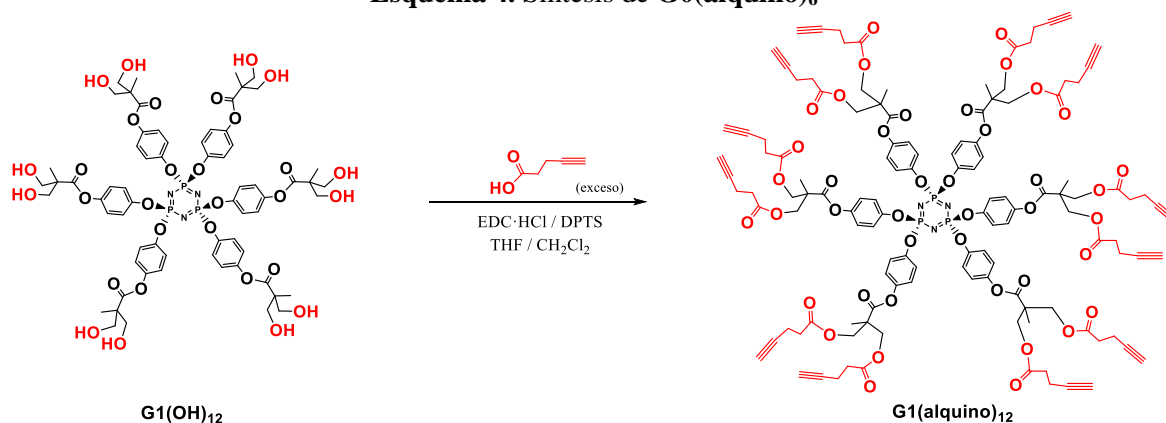
A continuación, en el apartado II.1, describimos brevemente la síntesis y caracterización de los fosfazenos funcionalizados con grupos alquino de partida, puesto que sus datos son importantes en el contexto de este trabajo. En el apartado II.2 se describe la síntesis de la azida hidrofóbica y en los apartados II.3 y II.4 la obtención de los nuevos fosfazenos anfífilos. Por último, en el apartado II.5 se describe la formación de agregados de los derivados anfífilos sintetizados.

II.1 Síntesis y caracterización de los fosfazenos de partida $G0(\text{alquino})_6$ y $G1(\text{alquino})_{12}$

Los fosfazenos con grupos alquino, $G0(\text{alquino})_6$ y $G1(\text{alquino})_{12}$, se han obtenido mediante las reacciones recogidas en los Esquemas 4 y 5 a partir de los fosfazenos análogos con 6 o 12 grupos hidroxilo $G0(\text{OH})_6$ y $G1(\text{OH})_{12}$, respectivamente, por esterificación con el ácido pentinoico. Estos derivados, $G0(\text{OH})_6$ y $G1(\text{OH})_{12}$, no son comerciales y se han obtenido también de acuerdo con la bibliografía.^[15, 16]



Esquema 4. Síntesis de $G0(\text{alquino})_6$



Esquema 5. Síntesis de $G1(\text{alquino})_{12}$

[14] E. Blasco, Photoresponsive Materials Based on Azobenzene: Novel Macromolecular Architectures and Applications. Tesis doctoral, Universidad de Zaragoza, octubre de 2013.

[15] J. Barberá, M. Bardají, J. Jiménez, A. Laguna, M.P. Martínez, L. Oriol, J.L. Serrano, I. Zaragozano, Columnar Mesomorphic Organizations in Cyclotriphosphazenes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8994 – 9002.

[16] J. Jiménez, A. Laguna, E. Gascón, J.A. Sanz, J.L. Serrano, J. Barberá, L. Oriol, New Liquid Crystalline Materials Based on Two Generations of Dendronised Cyclophosphazenes. *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 16801 – 16814.

II. Resultados y Discusión

Las condiciones concretas de cada reacción de obtención de **G0(alquino)₆** y **G1(alquino)₁₂**, así como el método de aislamiento y purificación utilizado, se han recogido en la parte experimental de esta memoria. Conviene indicar que ambas reacciones se llevan a cabo en presencia de DPTS y de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodimida hidrocloreto (EDC·HCl), que se añade a 0°C para activar el grupo ácido del pentinoico y permitir la condensación. En ambos casos para completar la esterificación fue necesario utilizar exceso de ácido pentinoico (2 mol de ácido por mol de OH en el caso de **G0(alquino)₆** y 3 mol de ácido por mol de OH en el caso de **G1(alquino)₁₂**). Ambas reacciones se monitorizan mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y de ^1H . Así, mientras avanzan, el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ pasa de ser un singulete del producto de partida a una señal complicada de uno o varios sistemas de spin AX_2 o AB_2 a, finalmente, otro singulete del producto final que aparece ligeramente desplazado en su posición de resonancia con respecto al inicial del producto de partida (10.19 ppm para **G0(alquino)₆** frente a 10.34 ppm del **G0(OH)₆** y 9.96 ppm para **G1(alquino)₁₂** frente a 10.44 ppm del **G1(OH)₁₂**, todos los datos en acetona como disolvente).

También el espectro de RMN de ^1H es importante en el seguimiento de estas reacciones. Así, la desaparición de la señal correspondiente a los grupos hidroxilo y la aparición de nuevas señales de todos los grupos $\text{OC(O)CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ equivalentes (es decir, de un único grupo pentinoico) indica la completa conversión. En las Tablas 1 y 2 se recogen estos datos espectroscópicos de los compuestos aislados, comparados con los de los productos de partida. Para facilitar la comprensión de los datos, en la Figura 2.1 se muestra el espectro de **G1(alquino)₁₂** y de su producto de partida, **G1(OH)₁₂**.

Como puede observarse en dichas tablas, la posición de resonancia de las señales del grupo pentinoato en los compuestos finales **G0(alquino)₆** y **G1(alquino)₁₂** aparecen suficientemente desplazadas con respecto a las del ácido pentinoico de partida como para permitir la observación del avance de la reacción. En ambos casos, al producirse la esterificación, dichas señales se desplazan a campos más bajos. Así, una vez confirmado que las reacciones se han completado, los dos compuestos se aíslan de una forma muy simple. En ambos casos se evapora el disolvente y se añaden 20 ml de agua destilada, para eliminar el exceso de ácido pentinico y EDC·HCl utilizados y el catalizador DPTS (todos ellos solubles en agua). Los sólidos resultantes se redisuelven en DCM y se secan con MgSO_4 anhidro. Por evaporación de los disolventes y adición de hexano precipitan los compuestos **G0(alquino)₆** y **G1(alquino)₁₂** como sólidos blancos con rendimientos altos, 74.8% y 82.9% respectivamente.

II. Resultados y Discusión

Tabla 1. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de **G0(alquino)**₆ y sus productos de partida en acetona deuterada. Valores en ppm.

COMPUESTO	$\delta(\text{OC}_6\text{H}_4\text{O})$	$\delta(\text{OH})$	$\delta(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2)$	$\delta(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})$	$\delta(\text{C}\equiv\text{CH})$
G0(OH) ₆	6.74 y 6.71 (AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 9.8\text{Hz}$, 4H)	8.31 (s, 1H)	—	—	—
HOC(O)CH₂CH₂C≡CH	—	—	2.52 (m, 2H)	2.44 (m, 2H)	2.36 (t, 1H) $^4\text{J}(\text{H},\text{H})=2.8\text{Hz}$
G0(alquino) ₆	7.08 (“d”), 7.00 (“d”) (AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 8\text{Hz}$, 4H)	—	2.85 (t, 2H) $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=7.2\text{Hz}$	2.62 (td, 2H), $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 7.2\text{Hz}$, $^4\text{J}(\text{H},\text{H}) = 2.8\text{Hz}$	2.46(t, 1H) $^4\text{J}(\text{H},\text{H})= 2.8\text{Hz}$

Tabla 2. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de **G1(alquino)**₁₂ y sus productos de partida en acetona deuterada. Valores en ppm.

COMP.	$\delta(\text{OC}_6\text{H}_4\text{O})$	$\delta(\text{OH})$	$\delta(\text{OCH}_2)$	$\delta(\text{CH}_3)$	$\delta(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2)$	$\delta(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})$	$\delta(\text{C}\equiv\text{CH})$
G1(OH) ₁₂	7.08 (“d”) 6.91 (“d”) (AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 8.8\text{Hz}$, 4H)	4.16 (“t”, $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 4.6\text{Hz}$, 2H)	3.91 y 3.79 (ABX, $^2\text{J}(\text{H},\text{H}) = 10.4\text{Hz}$, $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 4.6\text{Hz}$, 4H)	1.33 (s, 3H)	—	—	—
HOC(O)(CH₂)₂C≡CH	—	—	—	—	2.52 (m, 2H)	2.44 (m, 2H)	2.36 (t, 1H) $^4\text{J}(\text{H},\text{H})=2.8\text{Hz}$
G1(alquino) ₁₂	7.14 (“d”) 7.03 (“d”) (AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 9.0\text{Hz}$, 4H)	—	4.45 (m, AA'BB', 4H)	1.48 (s, 3H)	2.62 (“t”, $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 7.0\text{Hz}$, 4H)	2.48 (“td”, $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 7.0\text{Hz}$, $^4\text{J}(\text{H},\text{H}) = 2.8\text{Hz}$, 4H)	2.36 (t, $^4\text{J}(\text{H},\text{H}) = 2.8\text{Hz}$, 2H)

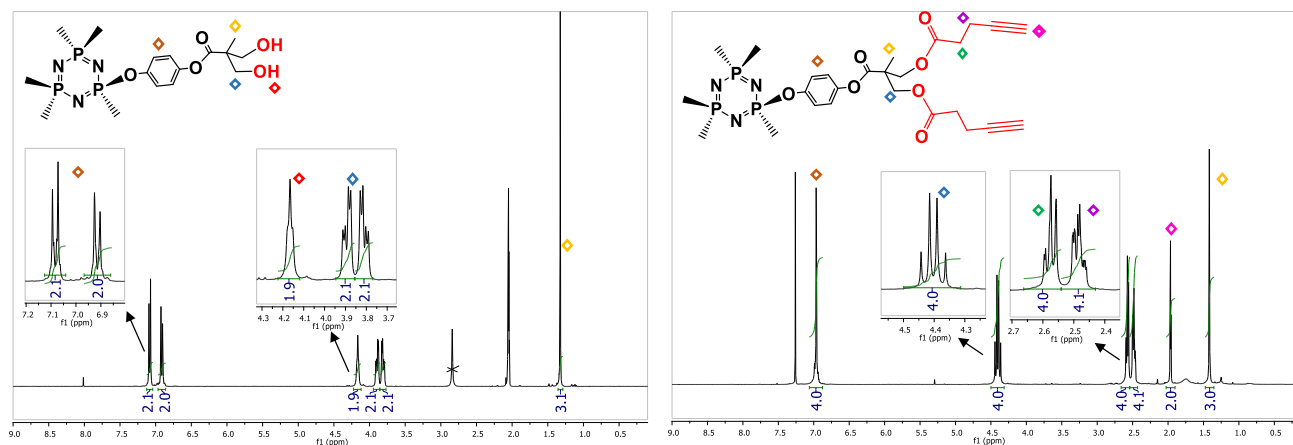


Figura 2.1. Espectro de RMN de ^1H de **G1(alquino)**₁₂ y de su producto de partida, **G1(OH)**₁₂

Otros datos de caracterización importantes de estos compuestos son sus espectros IR y de masas (MALDI-TOF, utilizando ditranol como matriz) que también están de acuerdo con la estructura propuesta. Los datos de IR se recogen en la siguiente Tabla 3, donde se muestran las señales más significativas, en comparación con las de los productos de partida. Destacamos las nuevas señales debidas a las frecuencias de tensión $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ y $\nu(\text{C}\equiv\text{C}-\text{H})$. En los espectros de masas se observa el pico correspondiente al ion molecular, $m/z = 1270.2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100% de intensidad) para **G0(alquino)**₆ y $m/z = 2447.4$ ($[\text{M}]^+$, 100% de intensidad) para **G1(alquino)**₁₂.

II. Resultados y Discusión

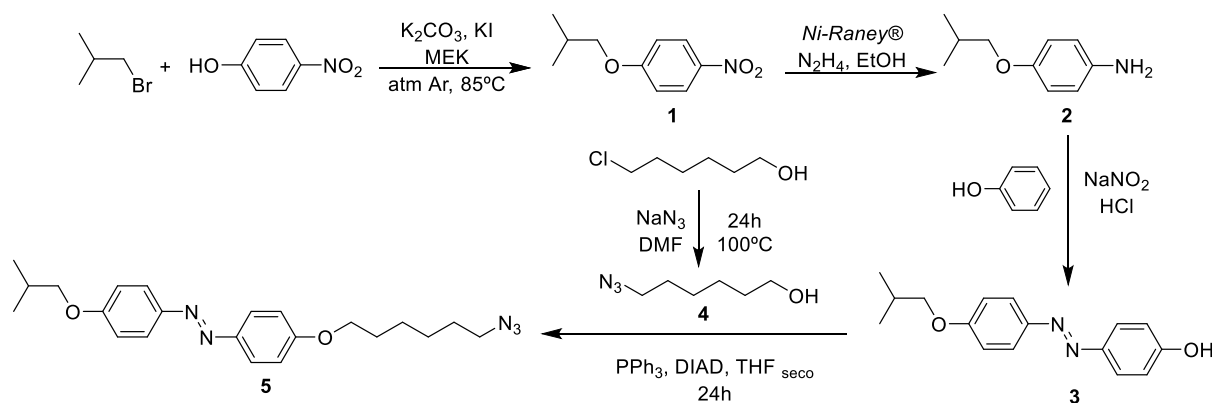
Tabla 3. Datos espectroscópicos de IR de los compuestos **G0(alquino)₆** y **G1(alquino)₁₂** y sus productos de partida.

COMPUESTO	$\nu(\equiv\text{C-H})$	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}\equiv\text{C})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{PN})$	$\nu(\text{P-OC})$	$\delta(\text{POC})$
G0(OH)₆	—	3252 (m, br)	—	—	1221 (m), 1164 (s, br)	1096 (s)	947 (s)
HOC(O)CH₂CH₂C≡CH	3275 (vs)	3155 (m,sh) 3034 (m,br)	2119 (vw)	1693 (vs)	—	—	—
G0(alquino)₆	3292 (m)	—	2120 (w)	1750 (s)	1205 (m), 1154 (vs), 1134 (vs)	1092 (s)	961 (s)
G1(OH)₁₂	—	3368 (m, br)	—	1749 (s), 1740 (s)	1205 (m), 1163 (s), 1147 (vs)	1096 (vs)	956 (vs)
G1(alquino)₁₂	3291 (m)	—	2119 (vw)	1736 (s)	1205 (m), 1152 (vs)	1109 (vs)	951 (s)

Valores medidos en cm^{-1} . Bandas observadas mediante la técnica ATR con muestra sólida.

II.2 Síntesis y caracterización de la azida hidrófoba.

La obtención de la azida hidrófoba se lleva a cabo mediante una síntesis convergente tal y como se recoge en el Esquema 6, donde la última etapa es una reacción de Mitsunobu entre el azo-derivado con un grupo hidroxilo terminal (**3**) y el alcohol con un grupo azida terminal (**4**). La descripción detallada de cada uno de estos pasos y el aislamiento de todos los compuestos **1-5** se encuentra recogido en la parte experimental de esta memoria.



Esquema 6. Síntesis de la azida hidrófoba

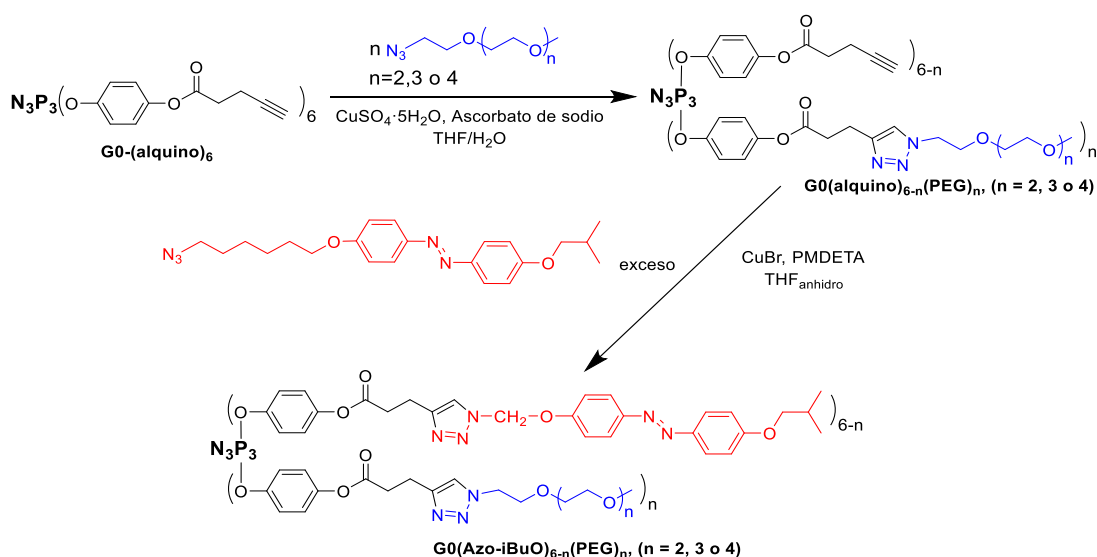
Esta estrategia tiene como punto de partida una reacción de Williamson a partir de los reactivos comerciales, bromuro de isobutilo y p-nitrofenol, para obtener 4-isobutiloxinitrobenzénico (**1**). Posteriormente se procede a la reducción del grupo nitro utilizando hidrazina como agente reductor para sintetizar 4-isobutiloxianilina (**2**). Para esta reducción se emplea *Ni-Raney*® como catalizador, el cual es altamente inflamable. En la parte experimental se detallan las precauciones necesarias para llevar a cabo esta reducción. Dada la poca estabilidad del compuesto **2**, se utiliza inmediatamente tras su purificación para realizar el acoplamiento azoico correspondiente y obtener el azo-derivado 4-isobutiloxi-4'-hidroxiazobenceno (**3**). A continuación, se sintetiza 6-azido-1-hexanol (**4**) mediante una sustitución nucleófila $\text{S}_{\text{N}}2$ sobre el reactivo comercial 6-cloro-1-hexanol y, por último, se lleva a cabo la reacción de Mitsunobu entre los compuestos **3** y **4**, que nos permiten obtener el azo-derivado que utilizaremos como azida hidrófoba: 4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexil-1-oxi) azobenceno (**5**).

II. Resultados y Discusión

Los compuestos **1-4** fueron caracterizados mediante IR y RMN de ^1H y el derivado final, **5**, se caracterizó además mediante RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y masas. Todos estos datos se recogen en los anexos (espectros y datos de caracterización). El espectro IR de **5** evidencia la presencia de los grupos azo ($\text{N}=\text{N}$) y azida (N_3) característicos del compuesto, cuyas bandas aparecen a 1597 (s), 1578 (vs) $\nu(\text{arC}-\text{C} + \text{N}=\text{N}) \text{ cm}^{-1}$ y 2091 (vs) $\nu(\text{N}_3) \text{ cm}^{-1}$, respectivamente. La identificación de las señales observadas en los RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se encuentra recogida también en los anexos. Además, en el espectro de masas de **5** se observa el pico correspondiente al ion molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$, cuya distribución isotópica coincide con la teórica, como se muestra en el anexo.

II.3 Reacciones de ciclo-adición de azidas a alquinos en $\text{G0}(\text{alquino})_6$.

Como se comentó en la introducción, el objetivo es sintetizar trímeros de fosfazeno anfífilos con distintas proporciones de los fragmentos hidrófobos (Azo-iBuO) e hidrófilos (PEG), en concreto con una composición aproximada $\text{G0}(\text{Azo-iBuO})_{6-n}(\text{PEG})_n$ ($n=2, 3$ o 4). Su síntesis se ha llevado a cabo mediante la adición sucesiva de las azidas correspondientes al fosfazeno $\text{G0}(\text{alquino})_6$, en las proporciones adecuadas, como se muestra en la Esquema 7



Esquema 7. Síntesis de los trímeros de fosfazeno anfífilos $\text{G0}(\text{Azo-iBuO})_{6-n}(\text{PEG})_n$.

Para la elección concreta de las condiciones de reacción y el orden en el que se introducen las dos azidas, contábamos con la experiencia previa en reacciones semejantes, como se ha indicado en la introducción.^[13] Así, concretamente el orden en el que se han introducido las azidas, mostrado en el Esquema 7, se ha hecho para simplificar la metodología de síntesis y la purificación de los compuestos finales. Sabemos que en el primer paso de adición parcial de azida al fosfazeno es suficiente añadir la cantidad estequiométrica correspondiente a la proporción que se desea introducir, mientras que en el segundo paso de adición, para completar la reacción de todos los grupos alquino del fosfazeno, es necesaria la adición de exceso de azida. Por tanto, para poder purificar el compuesto final debe tenerse en cuenta la presencia del exceso de la azida añadida en último lugar. Por nuestra experiencia previa con azidas similares, sabemos que, a diferencia de la azida hidrófila, el exceso de azida hidrófoba

puede eliminarse de manera muy simple por diferencia de solubilidad con el producto final. Por estas razones, se ha introducido primero la azida hidrófila en la proporción estequiométrica deseada y, una vez confirmado que dicha azida ha reaccionado totalmente, se completa la reacción de todos los grupos alquino del fosfazeno mediante la adición de la segunda azida, la hidrófoba.

Nuestra experiencia previa ^[13] también nos permitió conocer las condiciones de reacción más satisfactorias para la adición “click” de cada una de las azidas, que son diferentes para cada una de ellas y se recogen en la Esquema 7.

Así la reacción del fosfazeno **G0(alquino)₆** con la azida hidrófila, en presencia de CuSO₄·5H₂O y ascorbato de sodio en una mezcla de H₂O/THF desoxigenado, en la relación molar adecuada, 1:2, 1:3 o 1:4, evolucionó al cabo de aprox. 24 h para dar los intermedios: **G0(alquino)_{6-n}(PEG)_n** (**n= 2, 3 o 4**, respectivamente). En la parte experimental se recoge el procedimiento detallado.

El avance de la reacción fue seguido por RMN de ³¹P{¹H} y ¹H. Como ya habíamos comprobado en nuestro trabajo previo de TFG, especialmente indicativo es el RMN de ¹H puesto que las señales de los metilenos del grupo pentinoato del fosfazeno de partida se modifican mucho una vez producida la adición “click”. En la siguiente Figura 2.2 se recoge, como ejemplo, el espectro de RMN de ¹H del compuesto **G0(alquino)₄(PEG)₂** junto a los espectros de los reactivos de partida **N₃-PEG₁₀₀₀** y **G0(alquino)₆**. Al producirse la ciclo-adición, los hidrógenos metilénicos *H*_{6'} y *H*_{7'} del fosfazeno de partida (que resuenan en la zona 2-3 ppm, ver Figura 2.2b) se desplazan a campos menores (entre 3-3.3 ppm), observándose ahora para los derivados **G0(alquino)_{6-n}(PEG)_n** (**n=2, 3 o 4**) dos señales adicionales para los hidrógenos *H*₆ y *H*₇ del producto de la ciclo-adición en dicha zona 3-3.3 ppm. Así, para el compuesto **G0(alquino)₄(PEG)₂** de la Figura 2.2c, en la zona entre 2 y 3.3 ppm, se observan ahora cuatro señales correspondientes a los hidrógenos metilénicos *H*_{6'}, *H*_{7'} y *H*₆, *H*₇, con una integración relativa 8:8:4:4. Los metilenos de la azida hidrófila, en particular los hidrógenos *H*₁₀ y *H*₁₁ más próximos al grupo azida (ver Figura 2.2a), también se modifican mucho una vez producida la ciclo-adición. En particular, la desaparición de la señal a 3.38 ppm de los hidrógenos *H*₁₀ de la azida de partida sirve como indicativo para saber si la reacción ha sido completa.

Como se recoge en la figura 2.2, al producirse la ciclo-adición, el hidrógeno del alquino (*H*₁₈ en el fosfazeno inicial, figura 2.2b), resuena ahora a campos muy bajos (*H*₉ en el fosfazeno final, figura 2.2c).

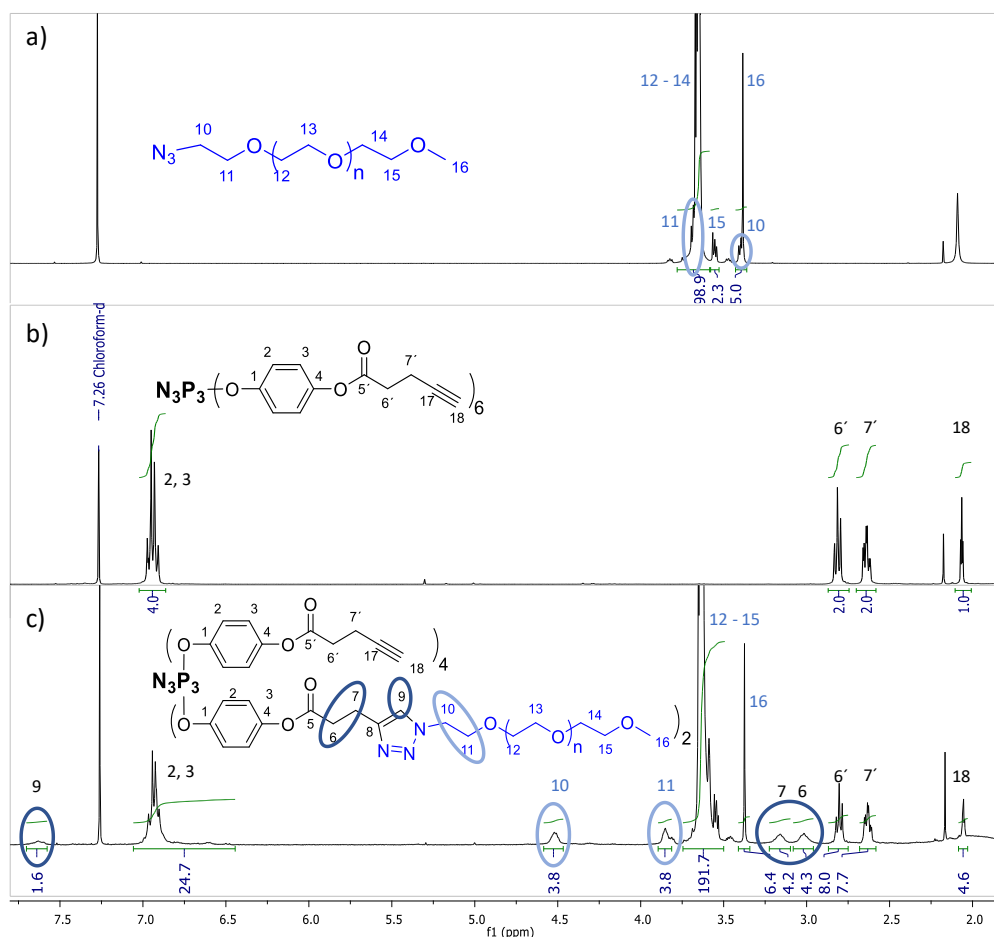


Figura 2.2. Espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 de: (a) azida de PEG, (b) $\text{G0}(\text{alquino})_6$ y (c) $\text{G0}(\text{alquino})_4(\text{PEG})_2$.

Así, una vez comprobada que la ciclo-adición de la azida hidrófila al fosfazeno (en la relación estequiométrica utilizada) es completa, los intermedios $\text{G0}(\text{alquino})_{6-n}(\text{PEG})_n$ ($n=2, 3$ o 4) se aíslan de una forma muy simple. Por evaporación del disolvente de la mezcla de reacción, adición de MeOH y posterior filtración se eliminan las sales de Cu, que son insolubles en este disolvente. Los intermedios $\text{G0}(\text{alquino})_{6-n}(\text{PEG})_n$ ($n=2, 3$ o 4) se obtienen como sólidos amarillos claros por evaporación del disolvente. La eliminación de la mayor parte de las sales de cobre (alrededor del 90% de Cu añadido) se confirmó analizando los compuestos obtenidos mediante ICP-OES.

Los intermedios $\text{G0}(\text{alquino})_{6-n}(\text{PEG})_n$ ($n=2, 3$ o 4) se han caracterizado por análisis elemental, y espectroscopia IR, RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, y masas. Para ayudar en la asignación de las señales en los espectros de RMN se realizaron también experimentos bidimensionales (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC y ^1H - ^{13}C HMBC). Todos estos datos, que están recogidos en los anexos, están de acuerdo con las estructuras propuestas. Conviene señalar que es esperable que la reactividad de todos los grupos alquino terminales sea similar y, por tanto, es esperable que la reacción de ciclo-adición de lugar a una mezcla estadística de moléculas trímeras en la que se encuentren todos los posibles derivados desde $\text{G0}(\text{alquino})_6$ a $\text{G0}(\text{PEG})_6$, con mayor proporción del derivado correspondiente a la relación molar utilizada. En cualquier caso, la relación relativa de grupos “alquino” y “PEG₁₀₀₀” es

II. Resultados y Discusión

esperable que sea la correspondiente a la relación molar utilizada en la ciclo-adición. De acuerdo con esto, en los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de estos compuestos no se observa una única señal, sino varias señales muy próximas, debidas a la presencia de fósforos con diferentes entornos químicos. De la experiencia adquirida por el grupo de investigación en la química de CPZ, se sabe que la resonancia del fósforo es muy sensible a modificaciones en los grupos laterales del fosfazeno, incluso si éstas están relativamente lejos del fósforo como en estos compuestos.^[17] Los análisis elementales de los tres intermedios y las señales observadas en los espectros de RMN de ^1H , como se explica a continuación, indican una proporción de grupos “alquino” y “PEG” aproximada a la relación esperada en cada uno de los intermedios, **G0(alquino)_{6-n}(PEG)_n (n=2, 3 o 4)**.

Las señales más importantes observadas en los espectros de RMN de ^1H de los tres intermedios se recogen en la Tabla 4 (para la identificación de las señales observar la Figura 2.3 a continuación de la tabla). Para facilitar la comprensión de los datos observados en estos espectros, en la Figura 2.2c anterior se ha recogido el espectro del intermedio **G0(alquino)₄(PEG)₂**, junto con la asignación de cada una de las señales observadas. Para los otros dos intermedios, las señales aparecen en posiciones similares, como cabía esperar, siendo la principal diferencia sus intensidades relativas, que están de acuerdo con la relación molar de azida hidrófila utilizada para la síntesis de cada uno de los compuestos **G0(alquino)_{6-n}(PEG)_n (n=2, 3 o 4)**. Las señales que con más claridad nos permiten conocer la proporción relativa de grupos alquino terminales y cadenas de PEG presentes son: el metilo terminal del grupo PEG (hidrógeno H_{16} en la Figura 2.2c), que resuena como un singulete, y los hidrógenos metilénicos del grupo pentinoato terminal (hidrógenos H_6 y H_7 en la Figura 2.2c).

Tabla 4. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de **G0(alquino)_{6-n}(PEG)_n (n = 2, 3 o 4)** y sus productos de partida en CDCl_3 .

COMPUESTO	$\delta (H_6)$	$\delta (H_6')$	$\delta (H_7')$	$\delta (H_7)$	$\delta (H_9)$	$\delta (H_{18})$	$\delta (H_{10})$	$\delta (H_{11})$	$\delta (H_{16})$
G0(alquino)₆	—	2.81 (t, $^3J=7.6$, 2H)	2.63 (td, $^3J=7.6$, $^4J=2.8$, 2H)	—	—	2.06 (t, $^4J=2.8$, 1H)	—	—	—
Azida hidrófila	—	—	—	—	—	—	3.38 (t, $^3J=5.2$, 2H)	3.67 (t, $^3J=5.2$, 2H)	3.37 (s, 3H)
G0(alquino)₄ (PEG)₂	3.02 (m, br, 4H)	2.80 (t, $^3J=7.2$, 8H)	2.63 (td, $^3J=7.2$, $^4J=2.5$, 8H)	3.16 (m, br, 4H)	7.63 (s, br, 2H)	2.05 (t, $^4J=2.5$, 4H)	4.52 (m, br, 4H)	3.85 (m, br, 4H)	3.37 (s, 6H)
G0(alquino)₃ (PEG)₃	3.00 (br, 4H)	2.79 (t, $^3J=7.2$, 6H)	2.62 (td, $^3J=7.2$, $^4J=2.2$, 6H)	3.14 (br, 6H)	7.64 (br, 3H)	2.04 (t, $^4J=2.2$, 3H)	4.51 (m, br, 6H)	3.85–3.79 (m, br, 6H)	3.36 (s, 9H)
G0(alquino)₂ (PEG)₄	2.99 (t, $^3J=7.4$, 8H)	2.80 (t, $^3J=7.2$, 4H)	2.63 (td, $^3J=7.2$, $^4J=2.2$, 4H)	3.12 (t, $^3J=7.4$, 8 H)	7.58 (s, 4H)	2.05 (t, $^4J=2.2$, 2H)	4.49 (t, $^3J=5.2$, 8H)	3.84 (t, $^3J=5.2$, 8H)	3.37 (s, 12H)

Valores medidos en ppm. Todas las constantes corresponden a acoplamientos H-H y sus valores están dados en Hz. Las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos y a los metilenos de la cadena de PEG se han omitido en esta tabla para una mayor claridad. No obstante, en la parte de caracterización de los anexos se encuentran recogidos todos los datos.

[17] En la experiencia del TFG donde se prepararon dos trímeros de fosfazeno, uno con todas las cadenas sustituidas con el mismo grupo hidrófilo, PEG₁₀₀₀, y otro con todas las cadenas sustituidas por grupos hidrófobos se encontraron los siguientes valores de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: G0(hidrófilo)₆ 10.52 – 10.17 (m) ppm y G0(hidrófobo)₆ 9.15 (s) ppm.

II. Resultados y Discusión

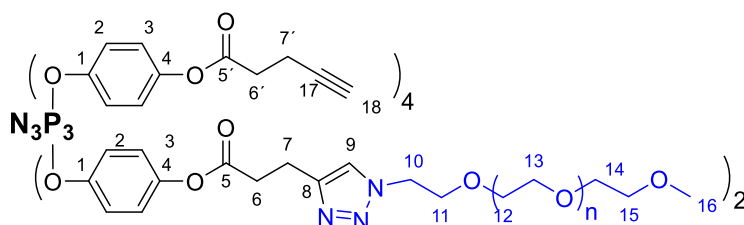


Figura 2.3. Numeración de los H en los compuestos **G0(alquino)_{6-n}(PEG)_n** (**n = 2, 3 o 4**) para su identificación en la Tabla 4

En los espectros IR se observan también las señales esperadas, que son muy similares como cabía esperar también en los tres compuestos. Las señales más importantes se recogen en la siguiente Tabla 5. Todos ellos presentan las bandas características del anillo fosfazeno, $\nu(\text{PN})$, y de los grupos laterales, $\nu(\text{P-OC})$, $\delta(\text{POC})$ y $\nu(\text{C=O})$. Es destacable remarcar la no presencia de la señal $\nu(\text{N}_3)$ a 2098 cm^{-1} en los tres fosfazenos, indicando la ausencia de azida hidrófila sin reaccionar. La banda $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$, que es muy débil ya en el fosfazeno de partida, **G0(alquino)₆**, no se consigue observar en ninguno de los intermedios **G0(alquino)_{6-n}(PEG)_n** (**n=2, 3 o 4**), aunque sí se observa la banda $\nu(\equiv\text{C-H})$ a aprox. 3250 cm^{-1} .

Tabla 5. Datos espectroscópicos de IR de **G0(alquino)_{6-n}(PEG)_n**, (**n = 2, 3 y 4**) y sus productos de partida.

COMPUESTO	$\nu(\equiv\text{C-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{N}_3)$	$\nu(\text{C}\equiv\text{C})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{arC-C})$	$\nu(\text{PN})$	$\nu(\text{P-OC})$
G0 (alquino)₆	3292 (m)	2923 (w)	—	2120(w)	1750(s)	1497 (s)	1205 (m) 1160 (vs,sh) 1154 (vs) 1134 (vs)	1092(s)
Azida hidrófila	—	2883(s,br) 2860(m, sh) 2813(w, sh)	2098(m)	—	—	—	—	—
G0(alquino)₄ (PEG)₂	3255 (w,br)	2948 (w,sh) 2906 (m,sh) 2868 (m,br)	—	—	1782(w,sh) 1758(m)	1498 (m)	1209 (w) 1165 (s) 1126 (vs,br)	1094 (vs,br)
G0(alquino)₃ (PEG)₃	3255 (w,br)	2934 (w,sh) 2877 (m,br)	—	—	1796(w,sh) 1757(m)	1498 (m)	1209 (w) 1167 (s) 1137 (s,br)	1107 (vs, br)
G0(alquino)₂ (PEG)₄	3246 (w,br)	2944 (w,sh) 2880 (m,br)	—	—	1757 (m)	1498 (m)	1207 (w) 1167 (m) 1140 (s,br)	1102 (vs, br)

Valores medidos en cm^{-1} . Bandas observadas mediante la técnica ATR con muestra sólida.

Los datos observados en los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ también están de acuerdo con las estructuras propuestas y son muy parecidos en los tres casos. En la Figura 2.4 se muestra, como ejemplo, el espectro de **G0(alquino)₂(PEG)₄** con la asignación de cada una de las señales observadas. Para la identificación completa de las señales se requirió la información de experimentos bidimensionales (^1H - ^{13}C HSQC y ^1H - ^{13}C HMBC). Es destacable resaltar que para la asignación de la señal del carbono alquino terminal es necesario un experimento ^1H - ^{13}C HSQC con la constante de acoplamiento modificada a 250 Hz.

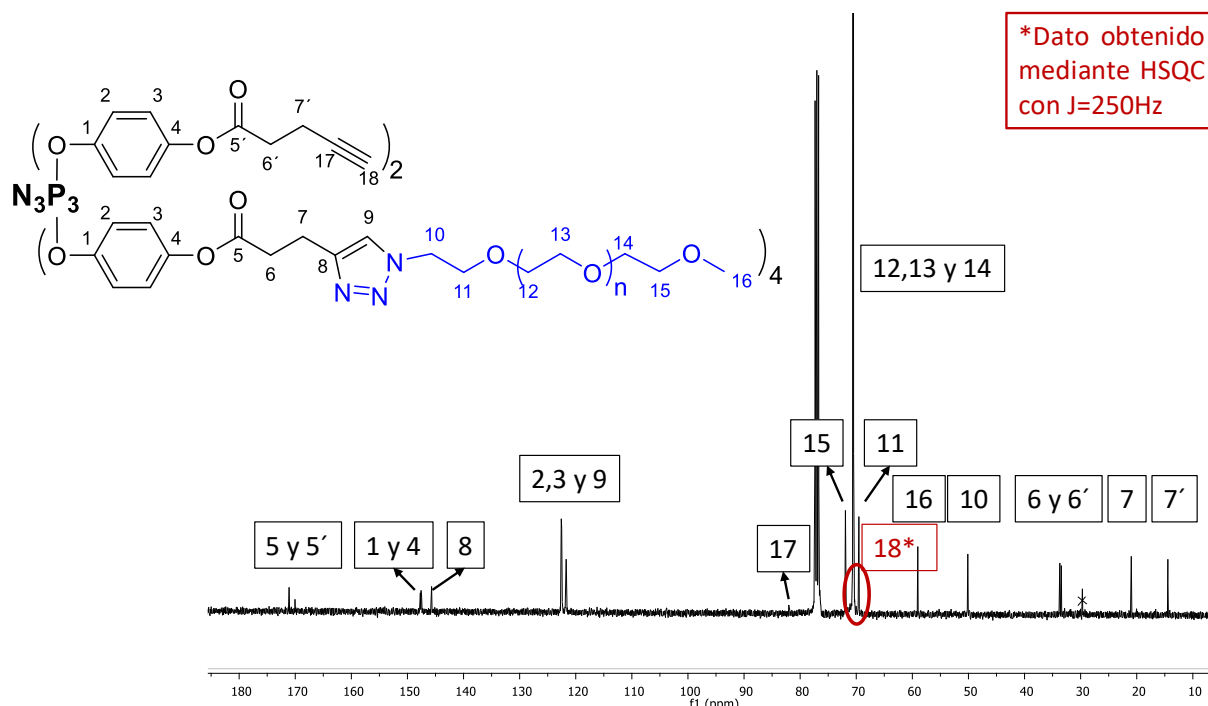


Figura 2.4. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $\text{G0(alquino)}_2(\text{PEG})_4$

Compuestos de altos pesos moleculares, como éstos, pueden ser difíciles de observar mediante espectroscopia de masas. Dado que además, como se ha comentado, es esperable que la reacción de ciclo-adición de lugar a una mezcla estadística de moléculas trímeras en la que se encuentren todos los posibles derivados desde G0(alquino)_6 a G0(PEG)_6 , se ha medido en MALDI+ utilizado las optimizaciones adecuadas según el rango de masas que se quería estudiar. En dichas condiciones se han logrado observar todos los picos esperados, como se recoge en la parte experimental, desde 1270 g/mol de G0(alquino)_6 hasta aprox. 8200 g/mol de G0(PEG)_6 . Como ejemplo, en la Figura 2.5 se recoge el espectro de masas del derivado $\text{G0(alquino)}_4(\text{PEG})_2$. Los iones con PEG tienen picos con una separación de 44 unidades, correspondientes a la unidad de repetición del PEG.

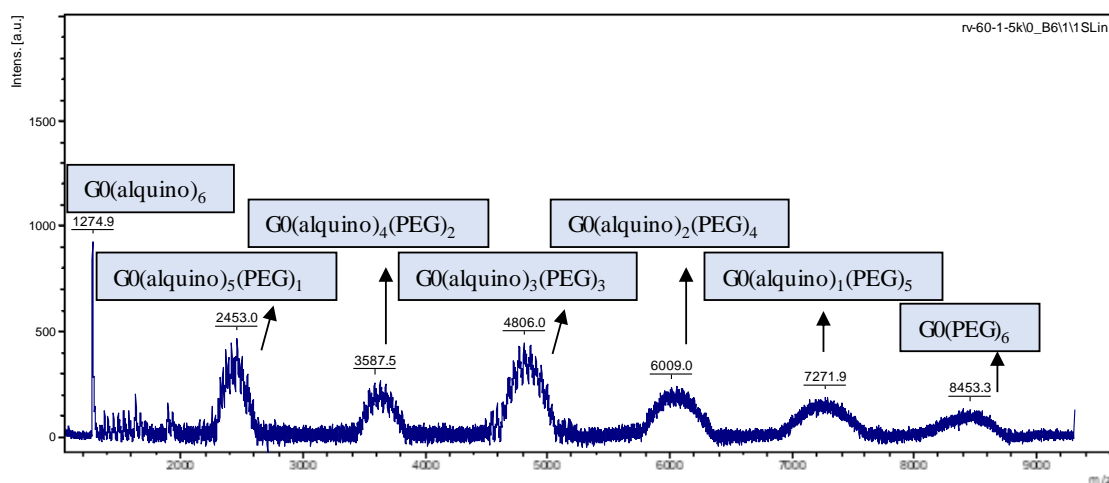


Figura 2.5. Espectro de masas de $\text{G0(alquino)}_4(\text{PEG})_2$.

Finalmente, para obtener los trímeros de fosfazeno anfífilos se hicieron reaccionar los intermedios $\text{G0(alquino)}_{6-n}(\text{PEG})_n$ ($n=2, 3$ o 4) con exceso de azida hidrófoba, en presencia de cantidades

II. Resultados y Discusión

catalíticas de CuBr y PMDETA, en THF desoxigenado, completándose así la ciclo-adición a los alquinos terminales restantes, después de aproximadamente 24 h a RT. El procedimiento se encuentra detallado en la parte experimental. Como en el caso anterior, el avance de la reacción fue seguido por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y ^1H . Especialmente indicativo es otra vez el RMN de ^1H puesto que los hidrógenos del grupo pentinoato (H_6 , H_7 y H_{18} , ver Figura 2.6b) se ven afectados tras la adición click y se desplazan a mayores ppm como se observaba anteriormente. Así, cuando se completa la reacción dejan de observarse las señales de los metilenos del pentinoato en la zona de 2-3 ppm. Estas evidencias se muestran en la Figura 2.6 donde se recoge el espectro de RMN de ^1H del compuesto **G0(Azo-iBuO) $_4$ (PEG) $_2$** junto a los espectros de los reactivos de partida **N $_3$ -Azo-iBuO** y **G0(alquino) $_4$ (PEG) $_2$** . En el compuesto final (Figura 2.6c) también se observa un desplazamiento importante de las señales de la cadena hidrofóbica, en concreto de los hidrógenos metilénicos H_{19} más cercanos al grupo azida, que aparecen a campos más bajos tras la ciclo-adición. Esta observación es útil para determinar la presencia o no de azida hidrofoba sin reaccionar en el compuesto final.

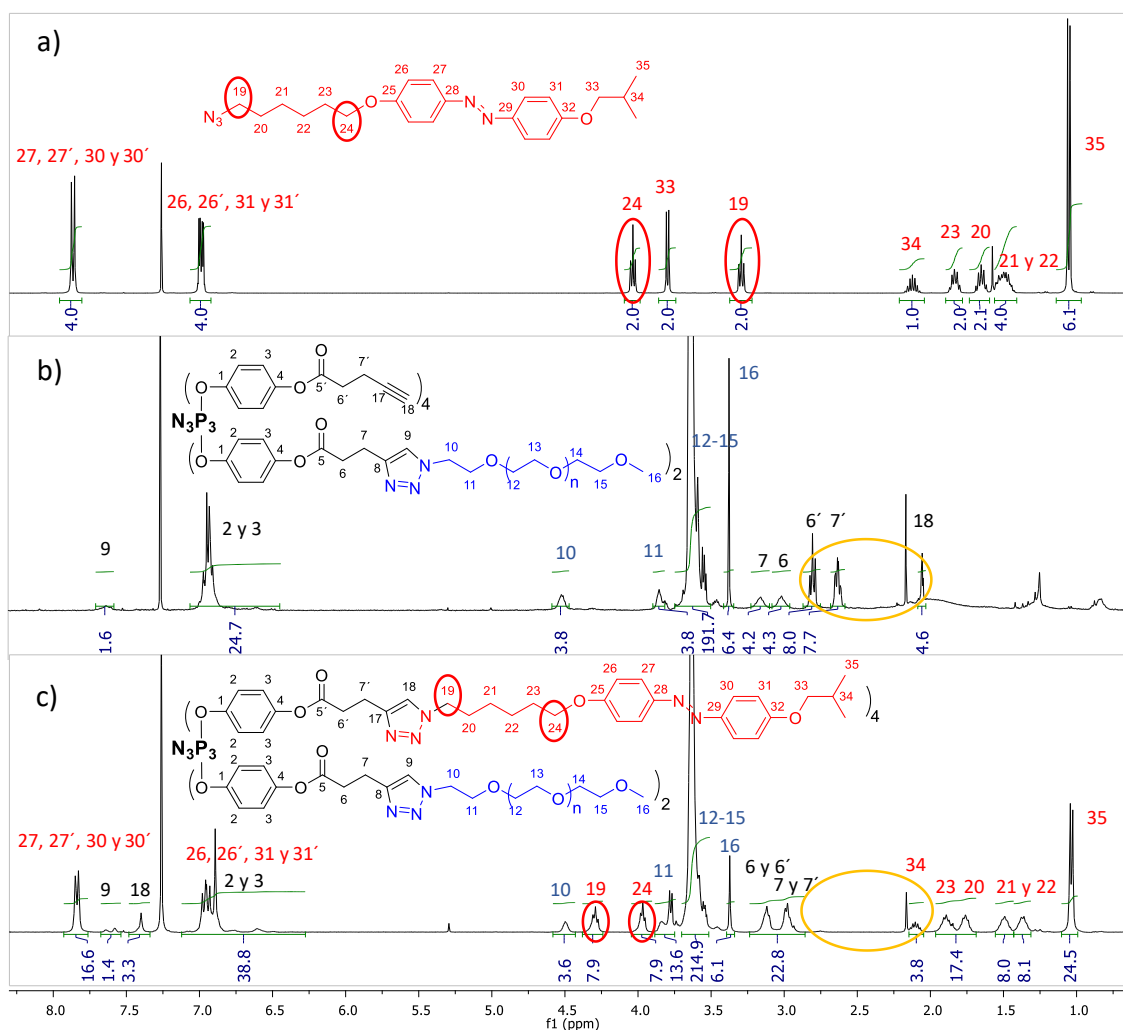


Figura 2.6. Espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 de: (a) **N $_3$ -Azo-iBuO**, (b) **G0(alquino) $_4$ (PEG) $_2$** y (c) **G0(Azo-iBuO) $_4$ (PEG) $_2$**

Los compuestos finales, **G0(Azo-iBuO) $_{6-n}$ (PEG) $_n$ ($n=2, 3$ o 4)**, se aíslan también de forma simple. Finalizada la reacción se evapora el disolvente y la mezcla se disuelve en la menor cantidad posible

II. Resultados y Discusión

de CH_2Cl_2 . Por adición de dicha disolución concentrada, gota a gota y con fuerte agitación, sobre 50 mL de hexano, precipitan los compuestos deseados como sólidos de color naranja. Se elimina así el exceso de azida hidrófoba, que es soluble en hexano. Esto se comprueba mediante RMN de ^1H observando la desaparición de las señales de los hidrógenos metilénicos H_{19} de la azida hidrofóba sin reaccionar (como se indicó anteriormente, ver Figura 2.6a), así como por la desaparición de la banda $\nu(\text{N}_3)$ a 2091 cm^{-1} de la azida de partida en el IR. En la Figura 2.7 se recoge, como ejemplo, el espectro de IR del compuesto **G0(Azo-iBuO)₂(PEG)₄** junto el de la azida hidrófoba.

El cobre catalítico se elimina mediante extracciones $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ saturada en NaCl como se detalla en la parte experimental. Mediante ICP-OES se confirmó que mediante este procedimiento se elimina el 96% de Cu añadido.

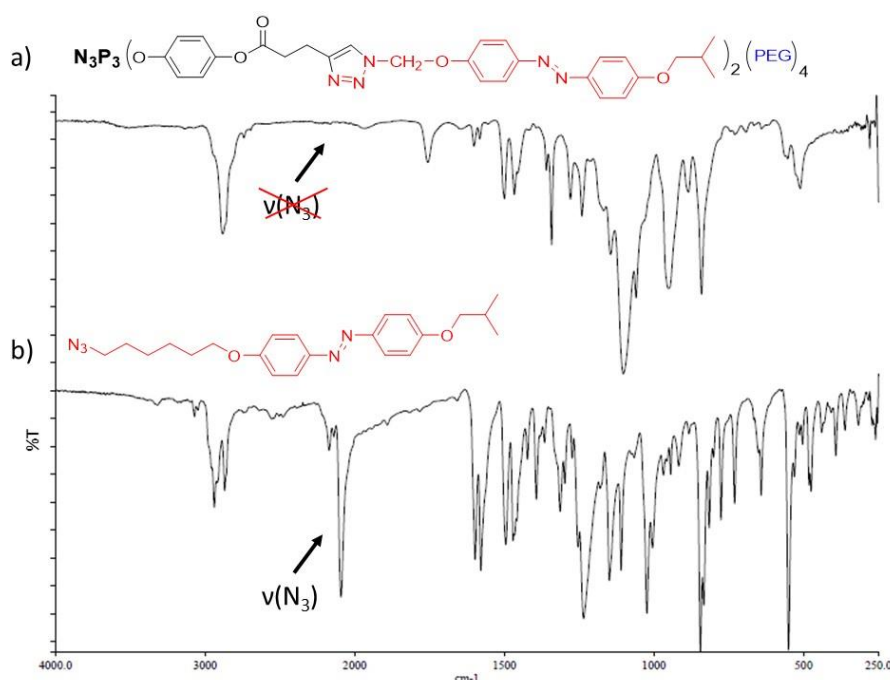


Figura 2.7. Espectro de IR de: (a) **G0(Azo-iBuO)₂(PEG)₄** y (b) azida hidrófoba.

Los datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos finales obtenidos, **G0(Azo-iBuO)_{6-n}(PEG)_n (n=2, 3 o 4)**, están de acuerdo con la estequiometría propuesta. Los análisis elementales concuerdan bien. Los espectros IR muestran las señales esperadas. En la Tabla 6 recogemos las más importantes. Todos los compuestos finales presentan las bandas características del anillo fosfazeno, $\nu(\text{PN})$, y de los grupos laterales, $\nu(\text{P-OC})$, $\delta(\text{POC})$ y $\nu(\text{C=O})$ y ahora nuevas bandas $\nu(\text{N=N})$ del grupo hidrófobo introducido, así como se observa la desaparición de la banda $\nu(\equiv\text{C-H})$ de los productos de partida.

Como en el caso de los intermedios y como era esperable, en los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de estos compuestos anfífilos no se observa una única señal, sino varias señales muy próximas, debidas a la presencia de fósforos con diferentes entornos químicos que resuenan en posiciones muy parecidas a las observadas en los correspondientes intermedios.

II. Resultados y Discusión

Tabla 6. Datos espectroscópicos de IR de $G0(Azo-iBuO)_{6-n}(PEG)_n$ ($n=2, 3$ o 4) y sus productos de partida.

COMPUESTO	$\nu(\equiv C-H)$	$\nu(C-H)$	$\nu(N_3)$	$\nu(C=O)$	$\nu(N=N)$	$\nu(arC-C)$	$\nu(PN)$	$\nu(P-OC)$
N₃-Azo-iBuO	—	2976 (m,sh) 2938 (s) 2916 (m,sh) 2869 (m)	2091 (vs)	—	1597 (s) 1578 (vs)	—	—	—
G0(alquino)₄ (PEG)₂	3255 (w,br)	2948 (w,sh) 2906 (m,sh) 2868 (m,sh)	—	1758(m)	—	1498 (m)	1209 (w) 1165 (s) 1126 (vs,br)	1094 (vs,br)
G0(Azo-iBuO)₄(PEG)₂	—	2934 (w,sh) 2874 (s,br)	—	1753(m,br)	1601 (m) 1581 (m)	1498 (s)	1209 (m) 1184 (s,sh) 1167 (s) 1145 (s)	1105 (vs,br)
G0(alquino)₃ (PEG)₃	3255 (w,br)	2934 (w,sh) 2877 (m,br)	—	1796(w,sh) 1757(m)	—	1498 (m)	1209 (w) 1167 (s) 1137 (s,br)	1107(s)
G0(Azo-iBuO)₃(PEG)₃	—	2920 (m,sh) 2888 (m,sh) 2860 (m,br)	—	1753(m,br) 1728(m,sh)	1600 (m) 1581 (m)	1498 (s)	1216 (m) 1165 (m,br) 1142 (s)	1107 (vs,br)
G0(alquino)₂ (PEG)₄	3246 (w,br)	2944 (w,sh) 2880 (m,br)	—	1757(m)	—	1498 (m)	1207 (w) 1167 (m) 1140 (s,br)	1102 (s)
G0(Azo-iBuO)₂(PEG)₄	—	2944 (w,sh) 2883 (s,br) 2855 (s,sh)	—	1755(m,br)	1601 (w) 1580 (w)	1499 (s)	1214 (m) 1179 (m,br) 1167 (m) 1144 (s)	1102 (vs,br)

Valores medidos en cm^{-1} . Bandas observadas mediante la técnica ATR con muestra sólida.

Los datos espectroscópicos de RMN de 1H más relevantes se recogen en la Tabla 7 (para la identificación de las señales observar la Figura 2.8). Para facilitar la comprensión de los datos observados en estos espectros, en la Figura 2.6c anterior se ha recogido el espectro del compuesto **G0(Azo-iBuO)₄(PEG)₂** junto con la asignación de cada una de las señales observadas. Para los otros dos compuestos finales, las señales aparecen en posiciones similares, como cabía esperar, siendo también la principal diferencia sus intensidades relativas, que están de acuerdo con las estequiometrías propuestas **G0(Azo-iBuO)_{6-n}(PEG)_n** ($n=2, 3$ o 4). Las señales que con más claridad nos permiten ahora conocer la proporción relativa de grupos hidrófobos (azo) y grupos hidrófilos (PEG) presentes son: el metilo terminal del grupo PEG (hidrógenos H_{16} en la Figura 2.6c), que resuena como un singulete, y el metileno de la azida hidrófoba (hidrógenos H_{19} en la figura 2.6c). En el caso del derivado **G0(Azo-iBuO)₃(PEG)₃** la estequiometría se aleja un poco más de la esperada, la integración grupos hidrófobos/hidrófilos se asemeja más a una proporción **G0(Azo-iBuO)_{2.7}(PEG)_{3.3}**.

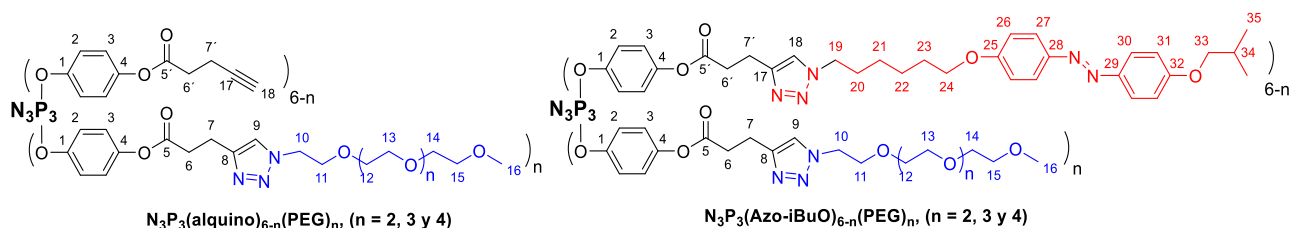


Figura 2.8. Numeración de los H en los compuestos **G0(alquino)_{6-n}(PEG)_n** ($n = 2, 3$ o 4) y **G0(Azo-iBuO)_{6-n}(PEG)_n** ($n = 2, 3$ o 4) para su identificación en la Tabla 7

II. Resultados y Discusión

Tabla 7. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de $\text{G0}(\text{Azo-iBuO})_{6-n}(\text{PEG})_n$ ($n=2, 3$ o 4) y sus productos de partida, en CDCl_3

COMPUESTO	δ (H_6)	δ (H_6')	δ (H_7')	δ (H_7)	δ (H_9)	δ (H_{18})	δ (H_{10})	δ (H_{11})	δ (H_{19})	δ (H_{16})
Azida hidrófoba	—	—	—	—	—	—	—	—	3.29 (t, $^3J=6.9$, 2H)	—
G0(alquino)$_4$(PEG)$_2$	3.02 (m, br, 4H)	2.80 (t, $^3J=7.2$, 8H)	2.63 (td, $^3J=7.2$, $^4J=2.5$, 8H)	3.16 (m, br, 4H)	7.63 (s, br, 2H)	2.05 (t, $^4J=2.5$, 4H)	4.52 (m, br, 4H)	3.85 (m, br, 4H)	—	3.37 (s, 6H)
G0(Azo-iBuO)$_4$(PEG)$_2$	2.98 (m, br, 12H)		3.12 (m, br, 12H)		7.64, 7.58 (s, br, 2H)	7.40 (s, br, 4H)	4.50 (br, 4H)	3.84 (br, 4H)	4.29 (“t”, $^3J=7.0$, 8H)	3.37 (s, 6H)
G0(alquino)$_3$(PEG)$_3$	3.00 (br, 4H)	2.79 (t, $^3J=7.2$, 6H)	2.62 (td, $^3J=7.2$, $^4J=2.2$, 6H)	3.14 (br, 6H)	7.64 (vbr, 3H)	2.04 (t, $^4J=2.2$, 3H)	4.51 (m, br, 6H)	3.85 – 3.79 (m, br, 6H)	—	3.36 (s, 9H)
G0(Azo-iBuO)$_3$(PEG)$_3$	2.99 (m, br, 12H)		3.12 (m, br, 12H)		7.64, 7.58 (s, br, 3.3H)	7.43-7.30 (m, 2.7H)	4.49 (m, br, 6.6H)	3.84 (m, br, 6.6H)	4.30 (m, br, 5.4H)	3.37 (s, 9.9H)
G0(alquino)$_2$(PEG)$_4$	2.99 (t, $^3J=7.4$, 8H)	2.80 (t, $^3J=7.2$, 4H)	2.63 (td, $^3J=7.2$, $^4J=2.2$, 4H)	3.12 (t, $^3J=7.4$, 8H)	7.58 (s, 4H)	2.05 (t, $^4J=2.2$, 2H)	4.49 (t, $^3J=5.2$, 8H)	3.84 (t, $^3J=5.2$, 8H)	—	3.37 (s, 12H)
G0(Azo-iBuO)$_2$(PEG)$_4$	2.97 (m, br, 12H)		3.11 (m, br, 12H)		7.63, 7.57 (s, br, 4H)	7.39 (s, br, 2H)	4.48 (t, br, 8H)	3.83 (t, br, 8H)	4.28 (t, br, 4H)	3.36 (s, br, 12H)

Valores medidos en ppm. Todas las constantes corresponden a acoplamientos H-H y sus valores están dados en Hz. Las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos, los metilenos de la cadena de PEG y gran parte de las señales de la cadena carbonada del fragmento azoico se han omitido en esta tabla para una mayor claridad. No obstante, en la parte de caracterización de los anexos se encuentran recogidos todos los datos.

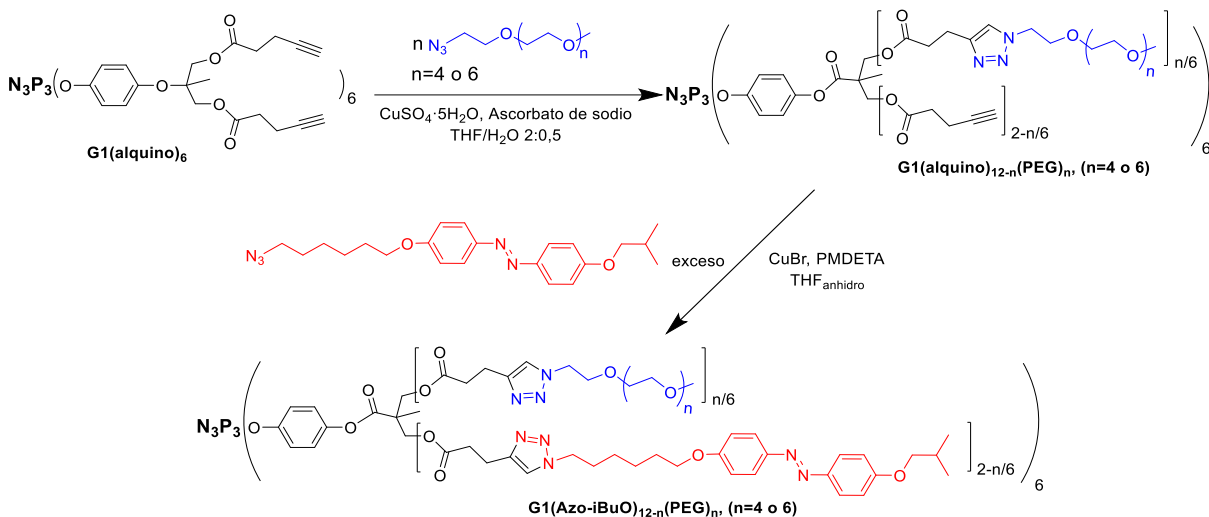
La caracterización por espectroscopia de masas se ha realizado por MALDI+ utilizando las optimizaciones adecuadas según el rango de masas que se quería estudiar, igual que en el caso de los intermedios y se ha logrado observar la mayoría de los picos esperados, como se recoge en la parte experimental.

II.4 Reacciones de ciclo-adición de azidas a alquinos en $\text{G1}(\text{alquino})_{12}$.

La síntesis de los dendrímeros fosfazeno anfífilos, con composiciones $\text{G1}(\text{Azo-iBuO})_{12-n}(\text{PEG})_n$ ($n= 4$ o 6), se ha llevado a cabo de forma análoga a los trímeros de fosfazeno; mediante la adición sucesiva de las azidas correspondientes al fosfazeno $\text{G1}(\text{alquino})_{12}$ en las proporciones adecuadas, como se muestra en el Esquema 8. Se utilizaron las mismas condiciones que en el apartado anterior para la ciclo-adición de cada una de las azidas, tanto en lo que se refiere a condiciones de reacción como al orden de adición de las dos azidas, por las mismas razones.

Así la reacción del fosfazeno $\text{G1}(\text{alquino})_{12}$ con la azida hidrófila, en presencia de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y ascorbato de sodio en una mezcla de $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ desoxigenado, en la relación molar adecuada 1:4 y 1:6, llevó a los intermedios $\text{G1}(\text{alquino})_{12-n}(\text{PEG})_n$ ($n= 4$ o 6). El avance de la reacción fue seguido por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y ^1H , como ocurría para los trímeros análogos, lo que permitió comprobar que la reacción se completa a aprox. 7 días a RT.

II. Resultados y Discusión



Esquema 8. Síntesis de los dendrímeros de fosfazeno anfífilos **G1(Azo-iBuO)_{12-n}(PEG)_n** (**n= 4 o 6**)

En la siguiente Figura 2.9 de la página siguiente se recoge, como ejemplo, el espectro de RMN de ^1H del compuesto **G1(alquino)₈(PEG)₄** junto a los espectros de los reactivos de partida **N₃-PEG₁₀₀₀** y **G1(alquino)₁₂**. Al producirse la cicloadición, los hidrógenos metilénicos 10' y 11' del fosfazeno de partida (que resuenan en la zona 2-3 ppm, ver Figura 2.9b) se desplazan a campos menores (entre 3-3.3 ppm), observándose ahora para los derivados **G1(alquino)_{12-n}(PEG)_n** dos señales adicionales para los hidrógenos H_{10} y H_{11} del producto de la ciclo-adición en dicha zona 3-3.3 ppm como ocurría anteriormente. Así, para el compuesto **G1(alquino)₈(PEG)₄** de la Figura 2.9c, en la zona entre 2 y 3.3 ppm, se observan ahora cuatro señales correspondientes a los hidrógenos metilénicos H_{10} , H_{11} y H_{10} , H_{11} , con una integración relativa 16:16:8:8. Los metilenos de la azida hidrófila más cercanos al grupo azida H_{14} y H_{15} (ver Figura 2.9a) se modifican mucho tras la ciclo-adición, de hecho la desaparición de la señal a 3.38 ppm de los hidrógenos H_{14} sirve otra vez como indicativo de la finalización de la reacción. El hidrógeno del alquino (H_{22} en el fosfazeno inicial, Figura 2.9b), resuena en el fosfazeno final a campos muy bajos (H_{13} , Figura 2.9c) tal y como ocurría en los trómeros análogos.

Como en el caso de los trímeros anteriores, una vez comprobada que la ciclo-adición de la azida hidrófila al fosfazeno es completa (en la relación estequiométrica utilizada), los intermedios **G1(alquino)_{12-n}(PEG)_n (n=4 o 6)** se aíslan de una forma análoga (ver parte experimental). La eliminación de la mayor parte de las sales de cobre (alrededor del 90% de Cu añadido) se confirmó analizando los compuestos obtenidos mediante ICP-OES.

Los intermedios **G1(alquino)_{12-n}(PEG)_n (n=4 o 6)** se han caracterizado por análisis elemental y espectroscopía IR, RMN de ³¹P{¹H}, ¹H y ¹³C{¹H}, experimentos bidimensionales (¹H -¹H COSY, ¹H -¹³C HSQC y ¹H -¹³C HMBC) y masas. Todos estos datos, que están recogidos en los anexos (espectros y datos de caracterización), están de acuerdo con las estructuras propuestas. Como ya se ha comentado anteriormente, también ahora es esperable que la reacción de ciclo-adición de lugar a

II. Resultados y Discusión

una mezcla estadística de moléculas dendrímeras en la que se encuentren todos los posibles derivados desde **G1(alquino)**₁₂ a **G1(PEG)**₁₂, con mayor proporción del derivado correspondiente a la relación molar utilizada. En cualquier caso, igual que ocurría para los trímeros, la relación relativa de grupos “alquino” y “PEG” es esperable que sea la correspondiente a la relación molar utilizada en la reacción de ciclo-adición. De acuerdo con esto, en los espectros de RMN de ³¹P{¹H} de estos compuestos no se observa una única señal, sino varias señales muy próximas, debidas a la presencia de fósforos con diferentes entornos químicos. Los análisis elementales de los dos intermedios y las señales de protón en los espectros de RMN de ¹H indican una proporción de grupos “alquino” y “PEG” aproximada a la relación esperada en cada uno de los intermedios, **G1(alquino)**_{12-n}(PEG)_n (n=4 o 6).

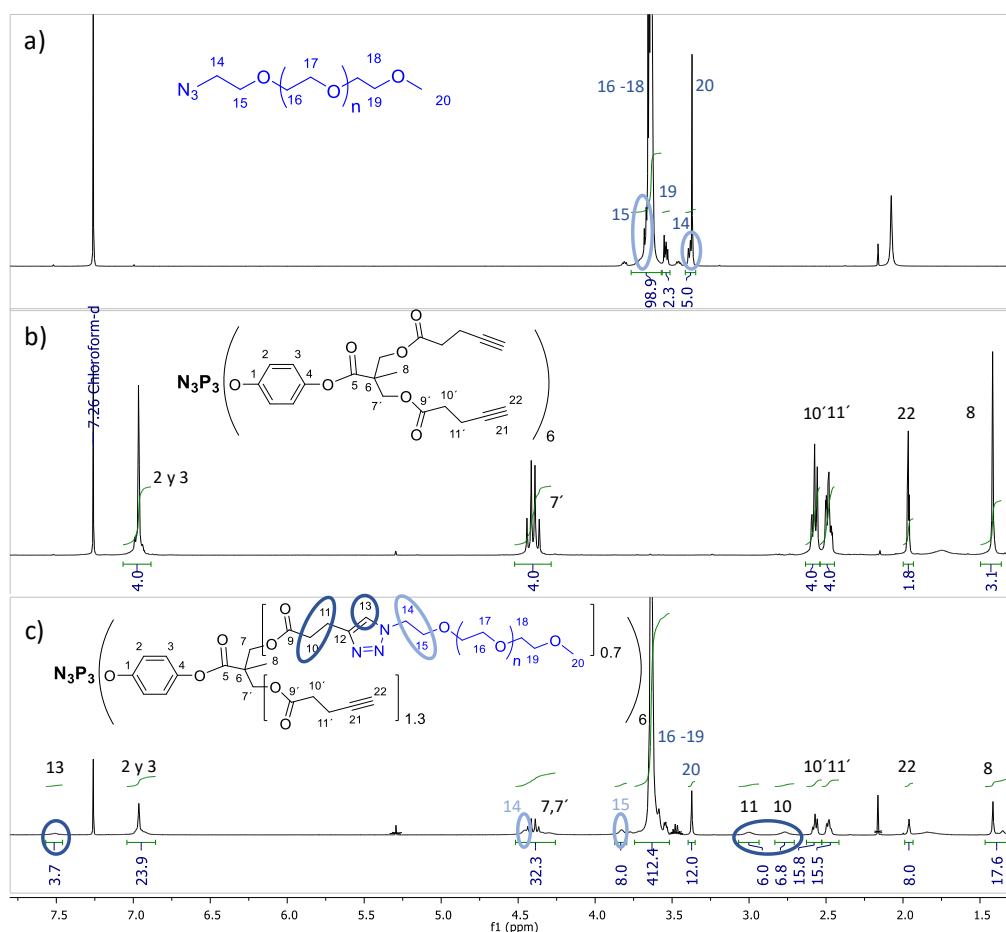


Figura 2.9. Espectros de RMN de ¹H en CDCl₃ de: (a) N₃-PEG₁₀₀₀, (b) G1(alquino)₁₂ y (c) G1(alquino)₈(PEG)₄.

Los datos espectroscópicos de RMN de ¹H de las señales más importantes de los tres intermedios se recogen en la Tabla 8 (para la identificación de las señales observar la Figura 2.10). En la Figura 2.9c anterior se ha recogido el espectro del intermedio **G1(alquino)**₈(PEG)₄, junto con la asignación de cada una de las señales observadas. Para el otro intermedio obtenido, las señales aparecen en posiciones similares, siendo la principal diferencia sus intensidades relativas, que están de acuerdo con la relación molar de azida hidrófila utilizada para la síntesis de cada uno de los compuestos **G1(alquino)**_{12-n}(PEG)_n (n=4 o 6). Las señales que con más claridad nos permiten conocer la

II. Resultados y Discusión

proporción relativa de grupos alquino terminales y cadenas de PEG presentes son otra vez: el metilo terminal del grupo PEG (hidrógeno H_{20} en la Figura 2.9c), que resuena como un singlete, y los hidrógenos metilénicos del grupo pentinoato terminal (hidrógenos $H_{10'}$ y $H_{11'}$ en la Figura 2.9c).

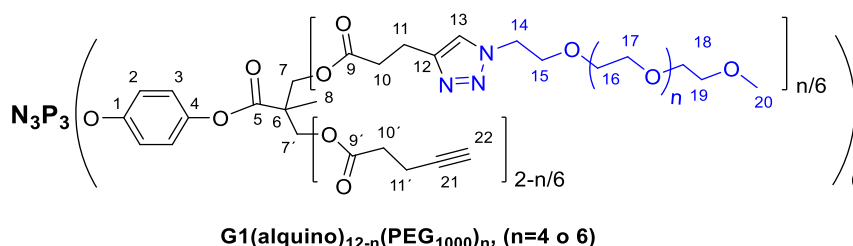


Figura 2.10. Numeración de los H en los compuestos **G1(alquino)_{12-n}(PEG)_n** (**n = 4 o 6**) para su identificación en la Tabla 8

Tabla 8. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de **G1(alquino)_{12-n}(PEG)_n**, (**n = 4 y 6**) y sus productos de partida en CDCl_3 .

COMPUESTO	δ (H_{10})	δ ($H_{10'}$)	δ ($H_{11'}$)	δ (H_{11})	δ (H_{13})	δ (H_{22})	δ ($H_{7,7'}$ y H_{14})	δ (H_{15})	δ (H_{20})
G1(alquino)₁₂	—	2.57 (“t”, 3J =6.8, 4H)	2.48 (“td”, 3J =6.8, 4J =2.4, 4H)	—	—	1.97 (t, 4J =2.4, 2H)	4.43 y 4.38 (AA'BB', 2J =11.2, 4H)	—	—
Azida hidrófila	—	—	—	—	—	—	3.38 (t, 3J =5.2, 2H)	3.67 (t, 3J =5.2, 2H)	3.37 (s, 3H)
G1(alquino)₈ (PEG)₄	2.77 (m, br, 8H)	2.57 (t, 3J =7.0, 16H)	2.48 (td, 3J =7.0, 4J =2.3, 16H)	3.00 (m, br, 8H)	7.51 (s, br, 4H)	1.96 (t, 4J =2.3, 8H)	4.46 – 4.28 (m, 32H)	3.83 (br, 8H)	3.37 (s, 12H)
G1(alquino)₆ (PEG)₆	2.76 (t, br, 12H)	2.57 (t, 3J =6.9, 12H)	2.48 (td, 3J =6.9, 4J =2.6, 12H)	3.00 (t, br, 12H)	7.51 (s, br, 6H)	1.96 (t, 4J =2.6, 6H)	4.46 – 4.27 (m, 24H)	3.82 (t, 3J =5.0, 12H)	3.37 (s, 18H)

Valores medidos en ppm. Todas las constantes corresponden a acoplamientos H-H y sus valores están dados en Hz. Las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos, los metilenos de la cadena de PEG y el fragmento que proporciona la ramificación se han omitido en esta tabla para una mayor claridad, no obstante, en la parte de caracterización de los anexos se encuentran recogidos todos los datos.

Las señales más importantes observadas en los espectros IR se recogen en la siguiente Tabla 9. Todos ellos presentan las bandas características del anillo fosfazeno, $\nu(\text{PN})$, y de los grupos laterales, $\nu(\text{P-OC})$, $\delta(\text{POC})$ y $\nu(\text{C=O})$. Es destacable remarcar la no presencia de la señal $\nu(\text{N}_3)$ a 2098 cm^{-1} en los dos fosfazenos, indicando la ausencia de azida hidrófila sin reaccionar. La banda $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ no se consigue observar en ninguno de los intermedios **G1(alquino)_{12-n}(PEG)_n** (**n=4 o 6**), aunque sí se observa la banda $\nu(\equiv\text{C-H})$ a aprox. 3250 cm^{-1} , como ocurría para los trómeros análogos.

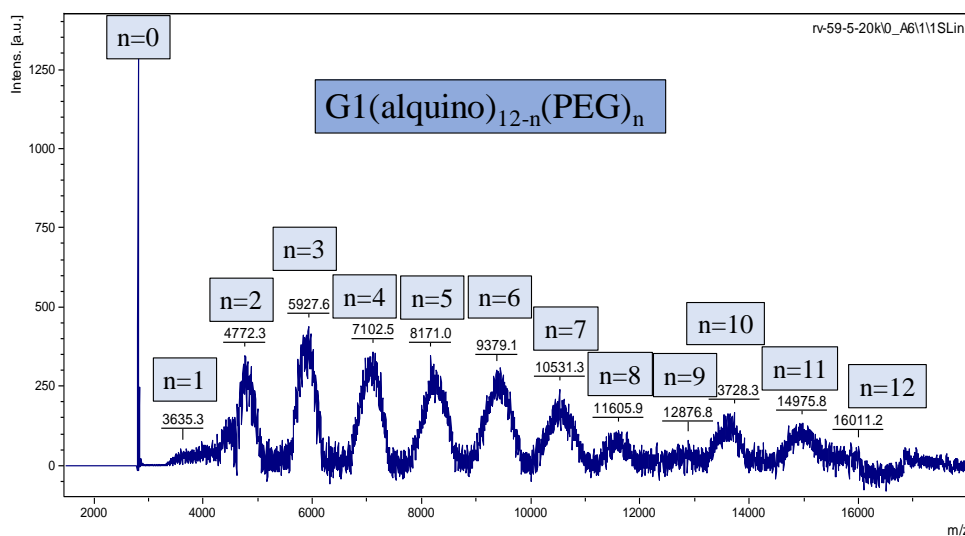
Los datos observados en los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ también están de acuerdo con las estructuras propuestas y son muy parecidos en los dos casos. Para la identificación completa de las señales se requirió también la información de experimentos bidimensionales (^1H - ^{13}C HSQC y ^1H - ^{13}C HMBC) y para asignar la señal del carbono alquino terminal fue necesario un experimento ^1H - ^{13}C HSQC con la constante de acoplamiento modificada a 250 Hz tal y como ocurría para los trómeros análogos.

Tabla 9. Datos espectroscópicos de IR de **G1(alquino)_{12-n}(PEG)_n**, (**n=4 y 6**) y sus productos de partida.

COMPUESTO	$\nu(\equiv\text{C-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{N}_3)$	$\nu(\text{C}\equiv\text{C})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{arC-C})$	$\nu(\text{PN})$	$\nu(\text{P-OC})$
G1(alquino)₁₂	3292 (m)	2981(w,sh) 2945 (w,br) 2883 (vw, sh)	—	2119 (vw)	1736 (vs)	1497 (s)	1205 (m) 1152 (vs,br)	1109 (vs)
Azida hidrófila	—	2883(s,br) 2860(m, sh) 2813(w, sh)	2098 (m)	—	—	—	—	—
G1(alquino)₈(PEG)₄	3260 (w,br)	2944 (w,sh) 2875 (m,br) 2813 (w,sh)	—	—	1741 (s,br)	1497 (m)	1207 (m) 1167 (s,sh) 1147 (s,br)	1103 (vs,br)
G1(alquino)₆(PEG)₆	3246 (w,br)	2939 (w,sh) 2882 (m,br) 2813 (w,sh)	—	—	1742 (m,br)	1497 (m)	1204 (m) 1167 (m,sh) 1146 (s,br)	1106 (vs, br)

Valores medidos en cm^{-1} . Bandas observadas mediante la técnica ATR con muestra sólida.

Mediante MALDI+, utilizando las optimizaciones adecuadas en el rango de masas requerido, se han logrado observar todos los picos esperados, desde 2447 g/mol de **G1(alquino)₁₂** hasta aprox. 16000 g/mol de **G1(PEG)₁₂**. Como ejemplo, en la Figura 2.11 se recoge el espectro de masas del derivado **G1(alquino)₆(PEG)₆**. Los iones con PEG tienen picos con una separación de 44 unidades, correspondientes a la unidad de repetición del PEG.

**Figura 2.11.** Espectro de masas de **G1(alquino)₆(PEG)₆**

A partir de los intermedios **G1(alquino)_{12-n}(PEG)_n** (**n=4 o 6**) por reacción con exceso de azida hidrófoba, en presencia de cantidades catalíticas de CuBr y PMDETA, en THF desoxigenado, se completa la cicloadición a los alquinos terminales restantes, después de aproximadamente 7 días a RT. Como en el caso anterior, el avance de la reacción fue seguido por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y ^1H , especialmente mediante RMN de ^1H . Como en el caso de los trímeros análogos, cuando se completa la reacción dejan de observarse las señales de los metilenos del pentinoato en la zona de 2-3 ppm. Estas evidencias se muestran en la Figura 2.12 donde se recoge el espectro de RMN de ^1H del compuesto **G1(Azo-iBuO)₈(PEG)₄** junto a los espectros de los reactivos de partida. En el compuesto final (Figura 2.12c) también se observa un desplazamiento importante de las señales de la cadena

II. Resultados y Discusión

hidrofóba, en concreto de los hidrógenos metilénicos H_{23} , como ocurría para los trímeros análogos. Esta observación es útil para determinar la presencia o no de azida hidrofóba sin reaccionar en el compuesto final.

El aislamiento de los compuestos finales, **G1(Azo-iBuO)_{12-n}(PEG)_n (n=4 o 6)** se realiza de forma similar a la de los trímeros, eliminando el exceso de azida hidrofóba por su mayor solubilidad en hexano, lo que se comprueba mediante RMN de ^1H observando la desaparición de las señales de los hidrógenos metilénicos H_{23} de la azida hidrofóba sin reaccionar (como se indicó anteriormente, ver Figura 2.12a), así como por la desaparición de la banda $\nu(\text{N}_3)$ a 2091 cm^{-1} de la azida de partida en el IR. El cobre catalítico se elimina también mediante extracciones $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ saturada en NaCl.

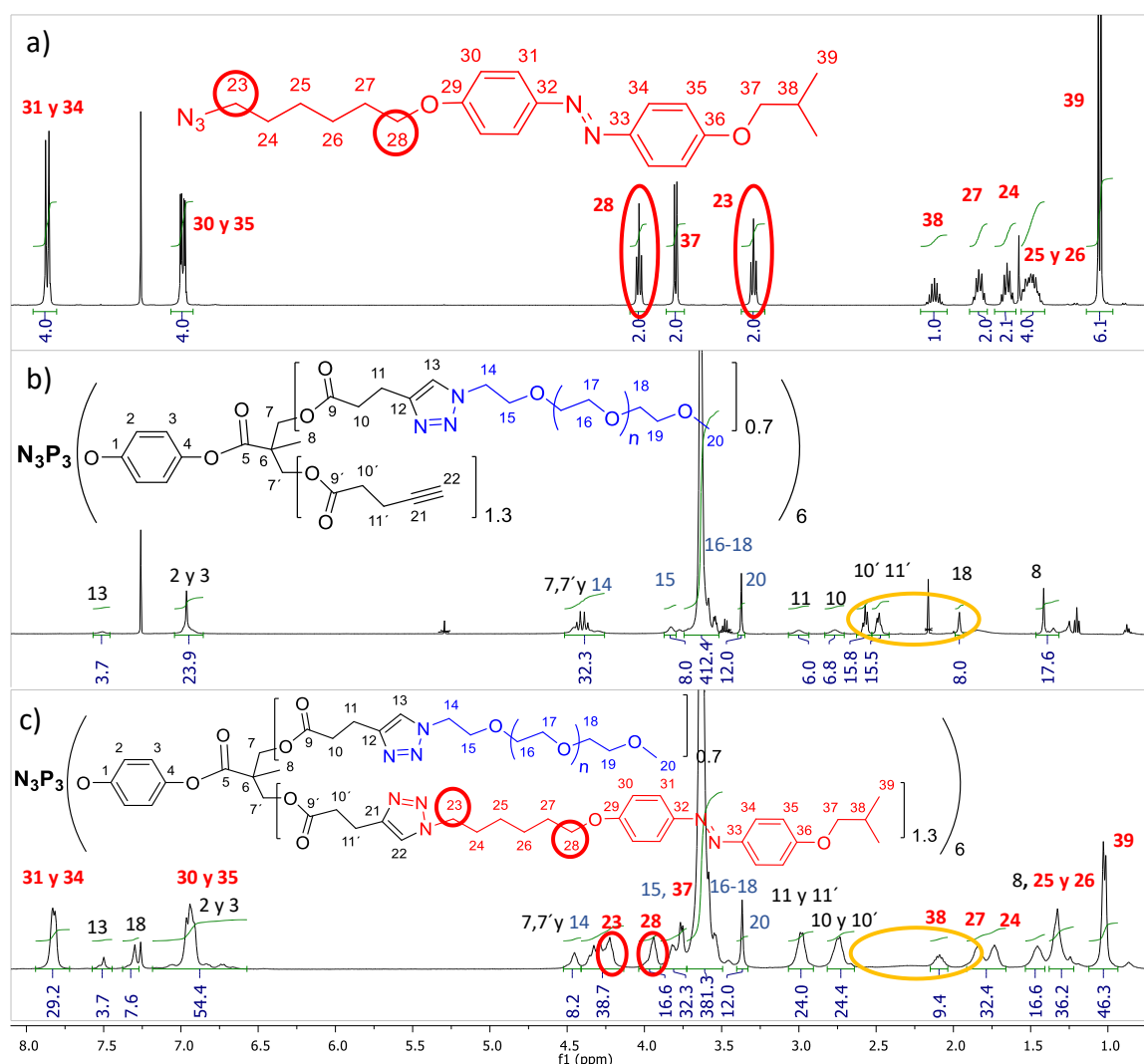


Figura 2.12. Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 de: (a) $\text{N}_3\text{-Azo-iBuO}$, (b) **G1(alquino)₈(PEG)₄** y (c) **G1(alquino)₈(PEG)₄**

Los datos analíticos y espectroscópicos de los compuestos finales obtenidos, **G1(Azo-iBuO)_{12-n}(PEG)_n (n=4 o 6)**, también están de acuerdo con la estequiometría propuesta. Los análisis elementales concuerdan bien. Los espectros IR muestra las señales esperadas, ver Tabla 10, donde recogemos las más importantes, que son las mismas que en los trímeros análogos.

II. Resultados y Discusión

Tabla 10. Datos espectroscópicos de IR de **G1(Azo-iBuO)_{12-n}(PEG)_n (n=4 o 6)** y sus productos de partida.

COMPUESTO	$\nu(\equiv\text{C-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{N}_3)$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{N=N})$	$\nu(\text{arC-C})$	$\nu(\text{PN})$	$\nu(\text{P-OC})$
N₃-Azo-iBuO	—	2976 (m,sh) 2938 (s) 2916 (m,sh) 2869 (m)	2091 (vs)	—	1597 (s) 1578 (vs)	—	—	—
G1(alquino)₈(PEG)₄	3260 (w,br)	2944 (w,sh) 2875 (m,br) 2813 (w,sh)	—	1741 (s,br)	—	1497 (m)	1207 (m) 1167 (s,sh) 1147 (s,br)	1103 (vs,br)
G1(Azo-iBuO)₈(PEG)₄	—	2934 (w,sh) 2874 (m,br) 2813 (w,sh)	—	1739 (m,br)	1600 (m) 1581 (m)	1498 (m)	1170 (m,sh) 1146 (s)	1103 (vs,br)
G1(alquino)₆(PEG)₆	3246 (w,br)	2939 (w,sh) 2882 (m,br) 2813 (w,sh)	—	1742 (m,br)	—	1497 (m)	1204 (m) 1167 (m,sh) 1146 (s,br)	1106 (vs, br)
G1(Azo-iBuO)₆(PEG)₆	—	2944 (w,sh) 2882 (m,br) 2809 (w,br)	—	1740 (m,br)	1600 (w) 1581 (w)	1498 (m)	1165 (m, sh) 1146 (s)	1102 (vs,br)

Valores medidos en cm^{-1} . Bandas observadas mediante la técnica ATR con muestra sólida.

En los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se observan varias señales muy próximas, como en los casos anteriores, y los datos de RMN de ^1H más relevantes se recogen en la Tabla 11 (para la identificación de las señales observar la Figura 2.13). En la Figura 2.12c anterior se ha recogido el espectro del compuesto **G1(Azo-iBuO)₈(PEG)₄**, junto con la asignación de cada una de las señales observadas. Para conocer la proporción relativa de grupos hidrófobos (azo) y grupos hidrófilos (PEG) presentes nos sirven las mismas señales que utilizábamos para los trímeros análogos puesto que siguen siendo las más clarificadoras, estas son: el metilo terminal del grupo PEG (hidrógenos H_{20} en la Figura 2.12c), que resuena como un singulete, y el metileno de la azida hidrófoba (hidrógenos H_{23} en la Figura 2.12c).

La caracterización por espectroscopia de masas no ha sido posible en este caso. Se han realizado medidas por MALDI+ utilizando las optimizaciones adecuadas según el rango de masas que se quería estudiar igual que en los casos anteriores, pero no se ha logrado observar los picos esperados con el patrón conocido del PEG.

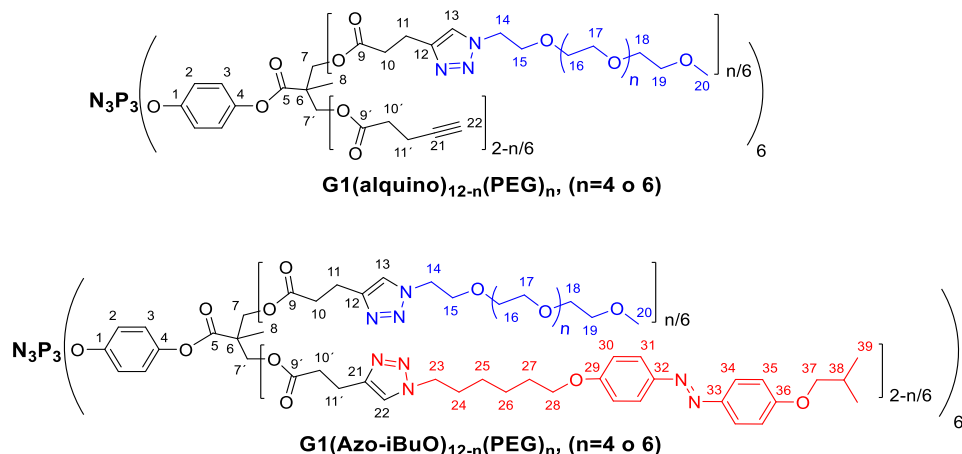


Figura 2.13. Numeración de los H en los compuestos **G1(alquino)_{12-n}(PEG)_n (n = 4 o 6)** y **G1(Azo-iBuO)_{12-n}(PEG)_n (n = 4 o 6)** para su identificación en la Tabla 11

II. Resultados y Discusión

Tabla 11. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de **G1(Azo-iBuO) $_{12-n}$ (PEG) $_n$ (n=4 o 6)** y sus productos de partida.

COMP.	$\delta(\text{H}_{10})$	$\delta(\text{H}_{10'})$	$\delta(\text{H}_{11'})$	$\delta(\text{H}_{11})$	$\delta(\text{H}_{13})$	$\delta(\text{H}_{22})$	$\delta(\text{H}_{7,7'} \text{ y } \text{H}_{14})$	$\delta(\text{H}_{15})$	$\delta(\text{H}_{23})$	$\delta(\text{H}_{20})$
Azida hidrófoba	—	—	—	—	—	—	—	—	3.29(t) $^3\text{J}=6.9, 2\text{H}$	—
G1(alquino)$_8$(PEG)$_4$	2.77 (m, br) (8H)	2.57(t) $^3\text{J}=7.0$, 16H	2.48 (td) $^3\text{J}=7.0$, $^4\text{J}=2.3, 16\text{H}$	3.00 (m, br) (8H)	7.51(s,br) (4H)	1.96(t) $^4\text{J}=2.3$, 8H	4.46–4.28 (m, 32H)	3.83 (br, 8H)	—	3.37 (s, 12H)
G1(Azo-iBuO)$_8$(PEG)$_4$	2.98 (m, br, 24H)		2.73 (m, br, 24H)		7.53, 7.50 (s, br, 4H)	7.34, 7.3 (s, br, 8H)	4.45 (t, br, 8H) 4.34 y 4.27 (AA'BB', $\text{J}=10.8$, 24H)	3.82 (t, br, 8H)	4.22 (tbr, 16H)	3.37 (s, 12H)
G1(alquino)$_6$(PEG)$_6$	2.76(t, br) 12H	2.57 (t) $^3\text{J}=6.9$, 12H	2.48 (td, $^3\text{J}=6.9$, $^4\text{J}=2.6, 12\text{H}$)	3.00 (t, br) (12H)	7.51(s, br) (6H)	1.96(t) $^4\text{J}=2.6, 6\text{H}$	4.46–4.27 (m, 24H)	3.82(t) $^3\text{J}=5, 12\text{H}$	—	3.37 (s, 18H)
G0(Azo-iBuO)$_3$(PEG)$_3$	2.97 (m, 24H)		2.74 (m, 24H)		7.52–7.49 (s, br, 6H)	7.31–7.29 (s, br, 6H)	4.44(t) $^3\text{J}=5.0$, 12H 4.33 y 4.27 (AA'BB', $\text{J}=10.8$, 24H)	3.82–3.7 (m, 12H)	4.21(t) $^3\text{J}=6.7, 12\text{H}$	3.36 (s, 18H)

Datos en CDCl_3 . Valores medidos en ppm. Todas las constantes corresponden a acoplamientos H-H y sus valores están dados en Hz. Las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos, los metilenos de la cadena de PEG y gran parte de las señales de la cadena carbonada del fragmento azoico se han omitido en esta tabla para una mayor claridad, no obstante, en la parte de caracterización de los anexos se encuentran recogidos todos los datos.

II.5. Preparación de autoensamblados en agua.

Los agregados de todos los derivados anfífilos se prepararon mediante el método de cosolventes o nanoprecipitación, que consiste en disolver el compuesto en un buen disolvente orgánico tanto para el bloque hidrófobo como para el hidrófilo y miscible con agua, en este caso THF, e ir añadiendo lentamente agua hasta que se produce un aumento de la turbidez como consecuencia de la formación de agregados. Este proceso se siguió en un espectrofotómetro UV-vis midiendo la variación de la absorbancia a 650 nm conforme se iba añadiendo agua miliQ. Esta medida es una forma indirecta de comprobar si se produce agregación, ya que al ir añadiendo agua, la turbidez de la disolución se modifica. En general, si partimos de una disolución completa (que no dispersa luz) la agregación provoca una mayor dispersión de la luz y aparentemente un aumento de la absorbancia a la longitud de onda de medida (650 nm). En la Figura 2.14 se muestra la evolución de la absorbancia aparente de la disolución al ir añadiendo agua para los diferentes fosfazenos anfífilos obtenidos.

De manera generalizada se observa que empiezan a formarse los agregados en torno al 25 – 35% H_2O llegando a una estabilización o menor variación al pasar del 50% H_2O . La evolución de los agregados hasta que se forman agregados estables es diferente en cada muestra observada. En ninguno de los materiales ensayados se observó precipitación durante este proceso y se obtuvieron dispersiones estables de los agregados.

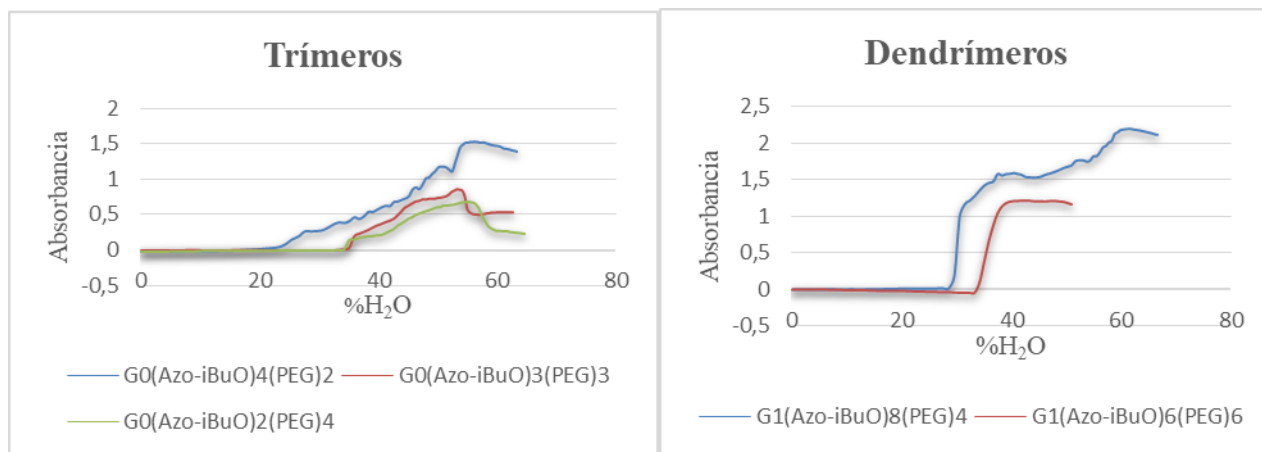


Figura 2.14. Curvas turbidimétricas observadas en la preparación de autoensamblados para los trímeros y dendrímeros de fosfazenos anfífilos.

Una vez preparados los agregados, se elimina el THF de las muestras mediante diálisis con agua MilliQ empleando membranas de acetato de celulosa. Tampoco en este proceso de diálisis se observó precipitación como consecuencia de la modificación de disolventes. Tras dializar se midió el tamaño de los agregados por DLS (Dynamic Light Scattering). Mediante esta técnica se mide la intensidad de la dispersión de luz de las nanopartículas presentes en la muestra, de manera que a mayor diámetro de partícula mayor dispersión de luz y, por tanto, mayor intensidad de luz dispersada. No obstante, debe tenerse en cuenta que la relación entre intensidad de luz dispersada y tamaño de partícula no es lineal, y puede ocurrir que agregados o partículas de gran tamaño den una señal de intensidad predominante a pesar de estar en muy pequeña cantidad. Por este motivo, se realiza un tratamiento de los datos (este tratamiento, estándar para esta técnica, la realiza el mismo equipo de DLS) para correlacionar la intensidad de luz con el número de partículas que contribuyen a dicha dispersión. Los datos obtenidos para los agregados de los trímeros de fosfazeno anfífilos se muestran en la Figura 2.15.

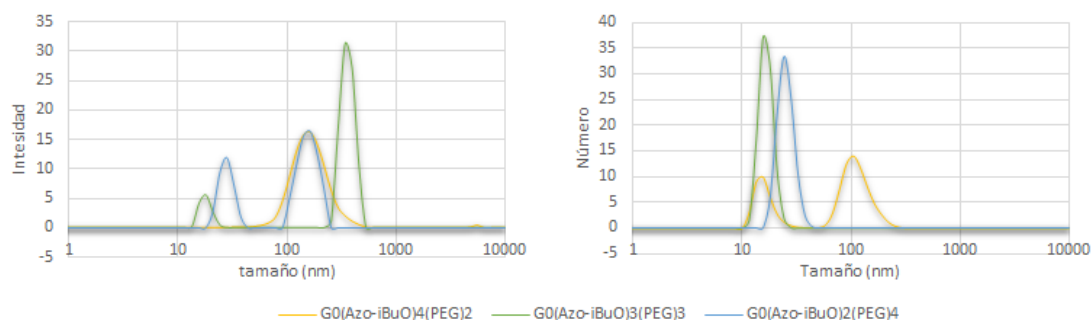


Figura 2.15. Funciones de DLS de intensidad y número obtenidas para los trímeros de fosfazeno anfífilos.

Para los compuestos **G0(Azo-iBuO)₃(PEG)₃** y **G0(Azo-iBuO)₂(PEG)₄**, con los valores de intensidad, se observan dos distribuciones de tamaño; en torno a 18 y 342 nm para **G0(Azo-iBuO)₃(PEG)₃** y en torno a 28 y 164 nm para **G0(Azo-iBuO)₂(PEG)₄**. Las distribuciones de mayor tamaño parecen corresponder a agregaciones de las estructuras o micelas de menor tamaño, de acuerdo con experiencias anteriores. Para los valores en número se obtiene una única distribución; en

II. Resultados y Discusión

torno a 16 nm para **G0(Azo-iBuO)₃(PEG)₃** y 25 nm para **G0(Azo-iBuO)₂(PEG)₄**, lo que nos indica que las nanopartículas de este tamaño son predominantes en la muestra y no hay prácticamente una agregación significativa de micelas. Para el compuesto **G0(Azo-iBuO)₄(PEG)₂**, con los valores de intensidad, se observa una distribución de tamaños amplia centrada en torno a 164 nm. Sin embargo, con los valores en número, se observan dos distribuciones de tamaño en torno a 16 y 105 nm que parece indicar que en la muestra tenemos nanopartículas de menor tamaño junto con una importante presencia de agregaciones micelares. Los datos obtenidos para los agregados de los dendrímeros de fosfazeno anfífilos se muestran en la Figura 2.16.

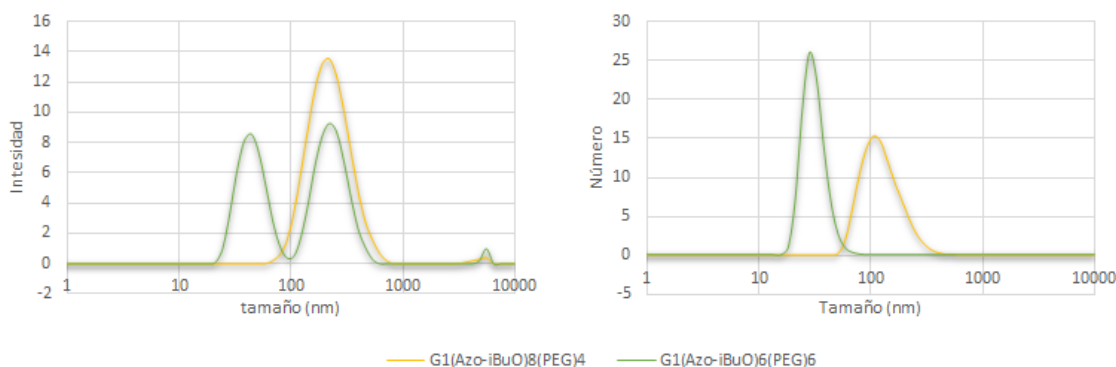


Figura 2.16. Funciones de DLS de intensidad y número obtenidas para los dendrímeros anfífilos.

En el caso del dendrímero **G1(Azo-iBuO)₈(PEG)₄** se observa una única distribución de tamaño en ambos casos, en torno a 220 nm para los valores de intensidad y en torno a 122 nm para los valores de número. Estos tamaños pueden corresponder bien a micelas grandes o bien a la presencia de vesículas, esto se comprobará mediante microscopía atómica de transmisión (TEM). La diferencia observada en los valores de intensidad y número puede corresponder a la contribución de agregaciones (obsérvese que la curva de la gráfica en número de **G1(Azo-iBuO)₈(PEG)₄**, Figura 2.16, no es simétrica y parece tener una contribución adicional a mayores tamaños). Para el dendrímero **G1(Azo-iBuO)₆(PEG)₆**, con los valores de intensidad, se observan otra vez dos distribuciones de tamaño en torno a 44 y 255 nm y, sin embargo, con los valores de número una única distribución en torno a 28 nm. Lo que indica que la distribución de mayor tamaño, que se asigna a agregaciones micelares, es minoritaria en la muestra.

Una vez observados los agregados por DLS se procede a su observación por TEM. Para ello, se depositaron las muestras sobre rejillas de cobre recubiertas con una película de carbono, se tiñeron utilizando acetato de uranilo como agente de contraste y posteriormente se secaron, como se refleja en el apartado de técnicas de la parte experimental. Los agregados encontrados fueron micelas para los distintos trímeros preparados, **G0(Azo-iBuO)_{6-n}(PEG)_n** ($n = 2, 3$ o 4), y para el dendrímero **G1(Azo-iBuO)₆(PEG)₆**, mientras que para el dendrímero **G1(Azo-iBuO)₈(PEG)₄** se encontraron vesículas. Algunas de las imágenes obtenidas se muestran en la Figura 2.17, el resto se recogen en el apartado IV, anexo 4.

Es esperable que los valores de tamaño encontrados por DLS y por TEM difieran entre sí, ya que mediante DLS estamos obteniendo información sobre el volumen hidrodinámico de la partícula considerando una morfología esférica en disolución, mientras que las imágenes de TEM reflejan la forma de la estructura resultante tras la preparación de la muestra donde se elimina la totalidad del solvente.

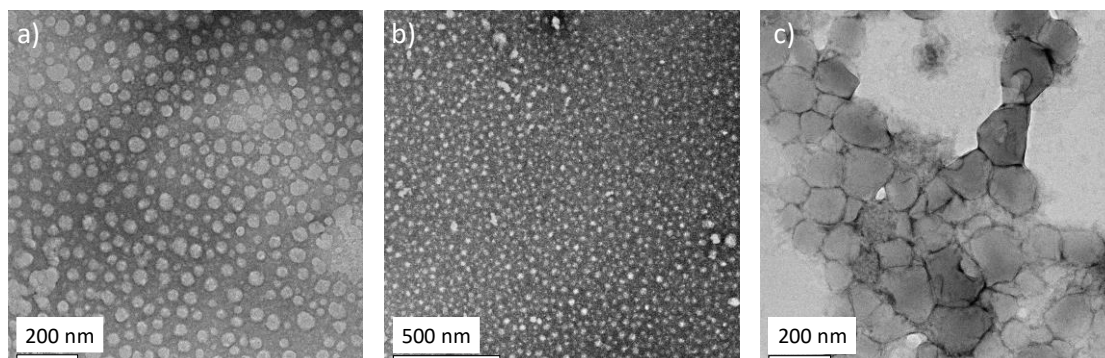


Figura 2.17. Imágenes de TEM de los agregados formados por trímeros/dendrimeros anfífilos: (a) **G0(Azo-iBuO)₄(PEG)₂**, (b) **G1(Azo-iBuO)₆(PEG)₆** y (c) **G1(Azo-iBuO)₈(PEG)₄**

Las imágenes obtenidas para el trímero **G0(Azo-iBuO)₄(PEG)₂**, Figura A.1 del apartado IV anexo 4, muestran micelas esféricas con un tamaño que oscila entre 20 y 35 nm, aunque no son las mayoritarias. Se ve una gran población de micelas esféricas de 50 nm de tamaño promedio además de unas pocas partículas todavía mayores de alrededor de 100 nm. Conforme crecen en tamaño las partículas la forma esférica es más irregular. Estas partículas de mayor tamaño posiblemente sean debidas a la agregación de las micelas de menor tamaño, como se veía por DLS. Las imágenes obtenidas para el trímero **G0(Azo-iBuO)₃(PEG)₃** (Figura A.2 del apartado IV, anexo 4) muestran nanopartículas de tipo micela con una forma irregular, aunque no se logró encontrar una zona donde estuvieran estas estructuras bien dispersas para obtener una buena imagen de ellas. Para el trímero **G0(Azo-iBuO)₂(PEG)₄**, las imágenes obtenidas (Figura A.3 del apartado IV, anexo 4) muestran, también, nanopartículas de tipo micela esférica con un tamaño que aproximado entre 20 y 35 nm siendo mayoritarias las que miden unos 25 nm. También se llega a observar alguna agregación de mayor tamaño en torno a los 100 nm pero de forma minoritaria, como se encontraba por DLS. De forma similar, para el dendrímero **G1(Azo-iBuO)₆(PEG)₆** (Figura A.4 del apartado IV, anexo 4) se observan micelas esféricas con un tamaño que oscila entre 20 y 40 nm, y agregaciones de mayor tamaño en torno a los 150 nm de forma más minoritaria, como se observaba por DLS. Para el dendrímero **G1(Azo-iBuO)₈(PEG)₄** (Figura A.5 del apartado IV, anexo 4), se obtuvieron vesículas con una forma algo irregular (consecuencia del alto vacío). Se observan distintos tamaños para las vesículas que van desde aprox. 60 hasta 230 nm pero son mayoritarios aquellos que miden unos 120 nm, como se observaba mediante DLS.

III. CONCLUSIONES

1. La reacción del fosfazeno **G0(alquino)₆** con la azida hidrófila derivada del PEG, en relación molar 1:n (n=2, 3 o 4), en presencia de CuSO₄·5H₂O y ascorbato de sodio en una mezcla de H₂O/THF desoxigenado, evolucionó al cabo de aprox. 24 h a RT para dar los intermedios, **G0(alquino)_{6-n}(PEG)_n** (n= 2, 3 o 4, respectivamente), que fueron aislados y caracterizados.
2. Los intermedios anteriores, **G0(alquino)_{6-n}(PEG)_n** (n=2, 3 o 4), reaccionaron con exceso de la azida hidrófoba derivada de azobencenos, en presencia de cantidades catalíticas de CuBr y PMDETA y en THF desoxigenado, completándose así la ciclo-adición a los alquinos terminales restantes, después de aproximadamente 24 h a RT, dando los fosfazenos anfífilos **G0(Azo-iBuO)_{6-n}(PEG)_n** (n=2, 3 o 4), que se aíslan puros de una forma muy simple. Simplemente por diferencia de solubilidad con el exceso de azida hidrófoba.
3. Mediante una estrategia sintética semejante a la anterior, se han conseguido obtener dendrímeros anfífilos de primera generación basados en el núcleo ciclotrifosfazeno, pero partiendo ahora del dendrímero con 12 grupos alquino. Variando la relación de azida hidrófila e hidrófoba utilizada, se han obtenido los derivados anfífilos con 12-n grupos hidrófobos y n grupos hidrófilos, **G1(Azo-iBuO)_{12-n}(PEG)_n** (n= 4 y 6).
4. En todas las reacciones realizadas en este trabajo, y en especial en las reacciones de cicloadición de azidas, el ¹H-RMN ha mostrado ser una herramienta muy útil, tanto para seguir el avance de las reacciones como para conocer la proporción relativa de grupos laterales hidrófilos/hidrófobos presentes en los compuestos finales obtenidos.
5. No se encontraron problemas de precipitación durante la preparación de los agregados en agua. Se obtuvieron micelas tanto para los trímeros anfífilos preparados como para el dendrímero con mayor proporción hidrófila **G1(Azo-iBuO)₆(PEG)₆**, sin embargo, para el dendrímero **G1(Azo-iBuO)₈(PEG)₄**, que tiene una mayor proporción hidrófoba se encontraron vesículas. No fue posible obtener una buena imagen de TEM para los agregados del trímero **G0(Azo-iBuO)₃(PEG)₃**, sin embargo, la información obtenida por DLS así como las imágenes realizadas mediante TEM indican la presencia de micelas.

IV. ANEXOS.

IV. ANEXO 1. PARTE EXPERIMENTAL

IV. ANEXO 1.1. Instrumentación utilizada. Reactivos

(A) ANÁLISIS CUANTITATIVO. Los análisis cuantitativos elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno se han realizado en un microanalizador Perkin Elmer 2400. La determinación de cobre restante en los trímeros y dendrímeros se ha llevado a cabo en un espectrómetro simultaneo de emisión atómica ICP-OES con un detector de estado sólido de alto rendimiento de tipo Charge Injection Device (CID) de 196mm².

(B) TÉCNICAS ESTRUCTURALES

Espectroscopia infrarroja. Los espectros de infrarrojo se han realizado en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR Spectrum One que cubre un rango de 4000 a 250 cm⁻¹. La técnica utilizada ha sido el ATR, que consiste en depositar el sólido sobre la ventana de lectura del espectrofotómetro y su posterior prensado. Nuestros espectros incluyen suficientes bandas en zonas limpias del espectro como para poder asignar cualitativamente aquellas absorciones que permiten identificar la presencia de determinados grupos. No se ha pretendido la asignación completa y detallada de todas y cada una de las bandas sino de aquellas más características.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C{¹H} y ³¹P{¹H} (en ppm, J en Hz) se han realizado en espectrofotómetros Bruker AV 400 y AV 500 a 298 K, con las muestras disueltas en el disolvente deuterado adecuado. Como referencia externa se ha tomado tetrametilsilano (para ¹H y ¹³C) y 85% H₃PO₄ (para ³¹P). Para ayudar en la asignación de las señales se realizaron los siguientes experimentos bidimensionales 2-D: ¹H -¹H correlations spectroscopy (COSY), ¹H -¹³C heteronuclear single quantum coherence (HSQC) y ¹H -¹³C heteronuclear multiple bond correlation (HMBC).

Espectroscopía de masas Los espectros de masas se han realizado en un espectrofotómetro Esquire3000 plus, usando la técnica MALDI (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization) con un detector (TOF) de tiempo de vuelo y como matriz ditranol para los compuestos de mayor masa molecular. Para aquellos de menor masa como la azida hidrófoba se utilizó la técnica de ESI + en MeOH.

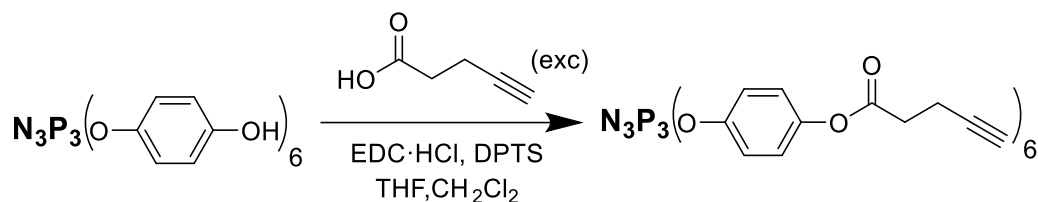
Espectroscopía ultravioleta-visible (para estudio turbidimétrico) Se ha empleado un equipo ATI Unicam, UV4-200 y se midieron las muestras a una longitud de onda fija, en este caso 650 nm para evitar la isomerización del azobenceno. Las muestras se preparan disolviendo 5mg de trimero/dendrimero correspondiente en 1mL de THF grado HPLC.

Microscopía de Transmisión Electrónica (TEM) Se ha empleado el Microscopio electrónico de transmisión de alta resolución FEI Tecnai T20 operando a 200 kV. Microscopio del Servicio de Microscopía Electrónica de Materiales de la Universidad de Zaragoza. Las muestras se prepararon utilizando rejillas del modelo CF 400-CU Carbon Film, 400 Mesh Copper. Para la preparación se depositó una gota de la muestra con una concentración aproximada de 1 mg/mL, en la rejilla durante 30 segundos, retirando tras esto el exceso de agua. La tinción con el agente de contraste la realiza el propio Servicio de Microscopía Electrónica de Materiales de la Universidad de Zaragoza. Como agente de contraste se utiliza una disolución al 1% de acetato de uranilo.

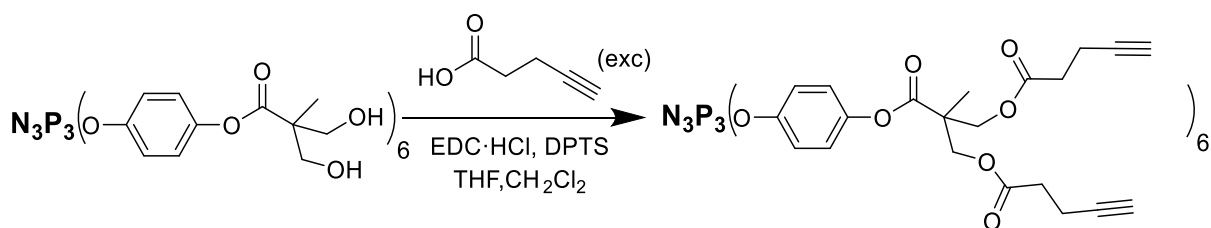
Dispersión dinámica de luz (DLS) Las medidas se llevaron a cabo en el equipo Malvern Instrument Nano ZS usando un láser He-Ne con una longitud de onda de 633 nm, con un ángulo de detector de 173°. Las muestras se prepararon diluyendo con agua MiliQ las disoluciones con agregados hasta llegar a una concentración de 250 µg/mL en cubetas de poliestireno.

(C) REACTIVOS.

El carbonato utilizado, K₂CO₃ (Panreac), fue secado a 140 °C antes de usarlo. Los siguientes reactivos: yoduro de potasio (Aldrich), p-nitrofenol (Aldrich), bromuro de isobutilo (Aldrich), *Ni-Raney*® (Aldrich), hidrazina monohidratada (Aldrich), fenol (Aldrich), nitrito de sodio (Aldrich), azida de sodio (Aldrich), 6-cloro-1-hexanol (Aldrich), trifenilfosfina (Aldrich), diisopropil carbodiimida (DIAD) (Aldrich), ascorbato de sodio (Aldrich), CuSO₄·5H₂O (Aldrich), ácido pentoinoico (Aldrich), N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodimida hidrocloreto (EDC·HCl) (Aldrich), y la azida hidrófila N₃-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_nCH₃ (N₃-PEG₁₀₀₀, Aldrich) fueron usados sin modificaciones previas. Se han usado dos botes de la azida N₃-PEG₁₀₀₀ comerciales distintos que tienen diferente masa molecular media, de acuerdo con su espectro de masas: N₃-PEG₁₀₀₀(2) con un Mw= 1157 y N₃-PEG₁₀₀₀(3) con un Mw= 1165. El compuesto p-toluensulfonato de (N,N'-dimetilamino)piridinio (DPTS) fue preparado de acuerdo a los datos bibliográficos. Los dendrímeros de fosfazeno de partida **GO(OH)₆** y **G1(OH)₁₂**,^[16] y los alquino funcionalizados **GO(alquino)₆** y **G1(alquino)₁₂**,^[15] fueron sintetizados y purificados como se indica en la bibliografía.

IV. ANEXO 1.2. Síntesis de los compuestos**Síntesis de los dendrímeros de fosfazeno alquino funcionalizados:****Síntesis de G0(alquino)₆:**

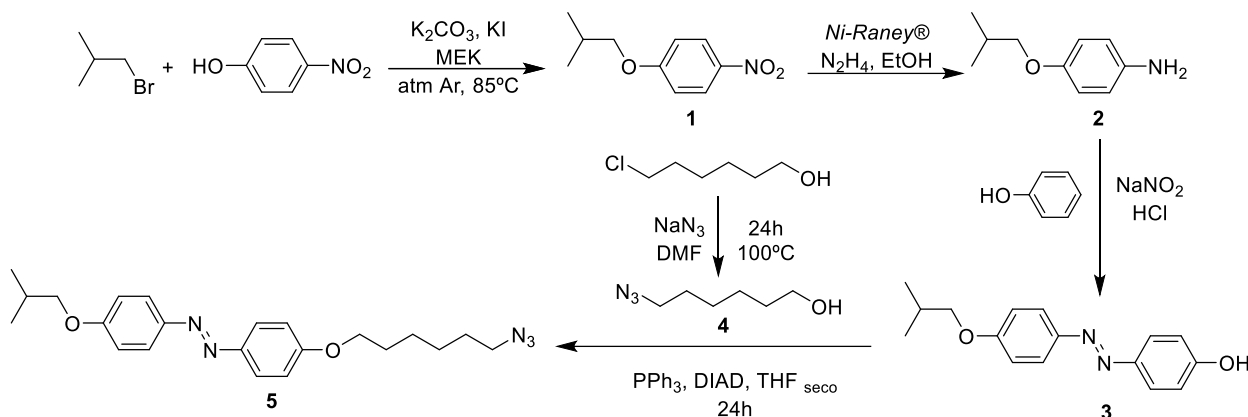
Una mezcla de **G0(OH)₆** (0.25 mmol, 197 mg), ácido pentinoico (3 mmol, 294 mg, 2.0 mol por mol de OH) y p-toluensulfonato de (N,N'-dimetilamino)piridinio (DPTS, 0.75 mmol, 224 mg, 0.25 mol por mol de ácido), bajo atmosfera de Ar y disuelta en tetrahidrofurano seco (10 mL), se enfría a 0°C y se añade una disolución de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodimida hidrocloreuro (EDC·HCl, 3 mmol, 575 mg, 1.0 mol por mol de ácido) en diclorometano seco (10 mL). La mezcla de reacción se agita vigorosamente bajo atmósfera de argón durante 4 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ³¹P{¹H}, se evapora el disolvente y se añaden 20 mL de agua destilada. El sólido blanco obtenido se filtra y se lava con agua destilada (3 X 5 mL). Dicho sólido se redisuelve en diclorometano y se seca con sulfato de magnesio. Por evaporación de la disolución y adición de etanol precipita **G0(alquino)₆** como un sólido blanco, que se seca en estufa de vacío a vacío a 40°C durante un par de días: 238 mg (74.8%).

Síntesis de G1(alquino)₁₂:

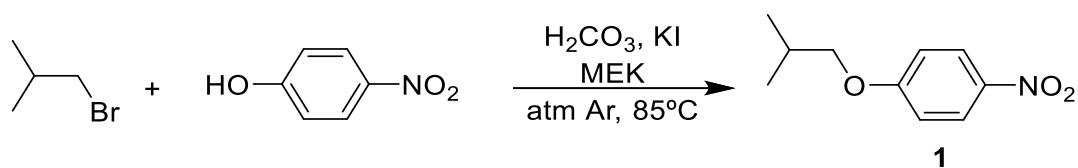
Una mezcla de **G1(OH)₁₂** (0.05 mmol, 74 mg), ácido pentinoico (1.8 mmol, 177 mg, 3.0 mol por mol de OH) y p-toluensulfonato de (N,N'-dimetilamino)piridinio (DPTS, 0.45 mmol, 134 mg, 0.25 mol por mol de ácido), bajo atmosfera de Ar y disuelta en tetrahidrofurano seco (5 mL), se enfría a 0°C y se añade una disolución de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodimida hidrocloreuro (EDC·HCl, 1.98 mmol, 379 mg, 1.1 mol por mol de ácido) en diclorometano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita vigorosamente bajo atmósfera de argón durante 7 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ³¹P{¹H}, se evapora el disolvente y se añaden 20 mL de agua destilada. El sólido blanco obtenido se filtra y se lava con agua destilada (3 x 5 mL). Dicho sólido se redisuelve en diclorometano y se seca con sulfato de magnesio. Por

evaporación y adición de etanol obtenemos un sólido blanco de **G1(alquino)**₁₂, el cual se deja secar a vacío a 40°C durante un par de días: 101 mg (82.9%).

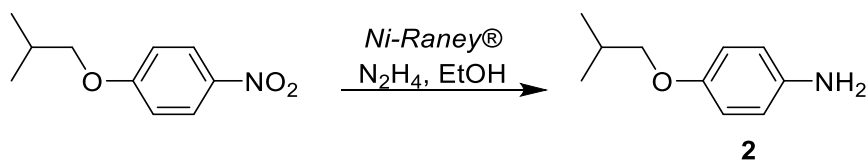
Síntesis de la azida hidrófoba:



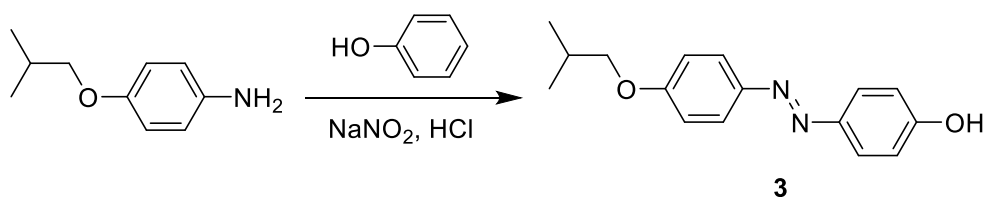
Síntesis de 4-isobutiloxinitrobenzeno (**1**)



En un matraz de 500 mL se introduce p-nitrofenol (12.520 g, 90 mmol), K₂CO₃ seco (37.314 g, 270 mmol) y una punta de espátula de KI bajo atmosfera de argón. A continuación, se añade 150 mL de butanona y bromuro de isobutilo (19.6 mL, $\rho = 1.26$ g/mL, 180 mmol). Se deja reaccionar 12 horas a 85°C. Su evolución se sigue mediante cromatografía de capa fina (CCF). Una vez finalizada la reacción se filtra el crudo de reacción lavando bien con acetona. La disolución resultante se lleva a sequedad la disolución resultante, y el sólido obtenido se disuelve en 75 mL CH₂Cl₂ para realizar lavados con agua destilada (3 x 75 mL) y una disolución saturada de NaCl (1 x 50 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y tras filtrar se evapora el disolvente. Se obtiene un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna a presión sobre sílice utilizando una mezcla hexano/acetato de etilo 9:1 como eluyente. Se obtiene el compuesto deseado como un sólido volátil: 13.169 g (74.9%)

Síntesis de 4-isobutiloxianilina (2)

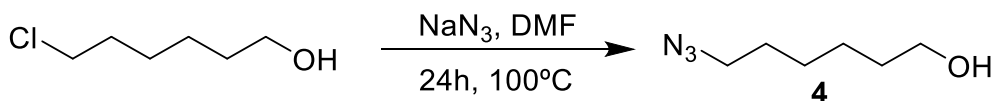
En un matraz se introduce 4-isobutiloxinitrobenzeno (**1**) (20.014 g, 102 mmol) e hidrazina (10.212 g, 204 mmol) y se disuelven en 150 mL de EtOH. La disolución se calienta a 40°C y se añade *Ni-Raney*® hasta completar la reducción. El *Ni-Raney*® se comercializa como una suspensión en agua y es altamente inflamable cuando está seco. Antes de su adición se debe pasar del medio acuoso al medio de reacción. Esto se consigue decantando parte del agua, adicionando posteriormente EtOH y repitiendo este proceso varias veces hasta la casi total sustitución del agua por EtOH. Dado que el disolvente es inflamable (EtOH), la adición debe ser rápida y evitando que se seque el sólido, para lo cual siempre es conveniente arrastrar los restos (en la espátula o en las paredes del matraz) con un poco de disolvente. La evolución se sigue mediante CCF, observando la desaparición del nitrocompuesto. Una vez que la reacción ha evolucionado a la formación de la anilina, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra sobre *Celite*® para eliminar el catalizador. El disolvente se evapora en el rotavapor y el aceite obtenido se disuelve en éter dietílico. Posteriormente se realiza un lavado con agua destilada (2 x 75 mL) y con una disolución saturada de NaCl (2 x 75 mL). A continuación, se seca la fase orgánica con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente. Se obtiene un aceite amarillento que se utilizó inmediatamente después de ser obtenido en la siguiente reacción.

Síntesis de 4-isobutiloxi-4'-hidroxiazobenceno (3)

Sobre un matraz se adiciona 4-isobutiloxianilina (**2**) (16.960 g, 102 mmol). A continuación, se añade una disolución de HCl 6M (30 mL, 1.8 mol) y se coloca en un baño de hielo. La mezcla se mantiene en agitación y se añade gota a gota NaNO₂ (7.140 g, 102 mmol) disuelto en 20 mL de agua destilada. Tras 30 minutos de agitación y a 0°C, se añade fenol (9.560 g, 102 mmol) disuelto en una disolución acuosa de NaOH 2M (25 mL, 0.5 mol) y se mantiene en las mismas condiciones 30 minutos. Pasado este tiempo, se retira el baño de hielo y la reacción se mantiene 3 horas agitando a temperatura ambiente. Después, se añade una disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH neutro. El precipitado marrón formado se lava con abundante agua y se seca. El producto obtenido se purifica

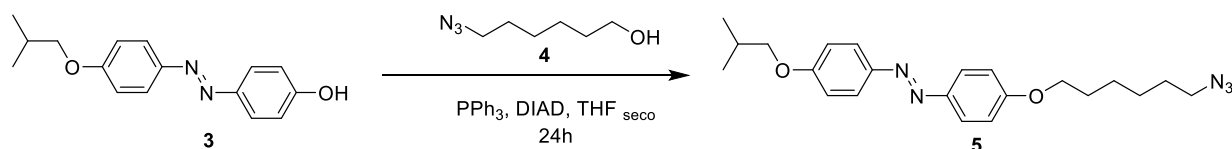
mediante cromatografía en columna a presión sobre gel de sílice utilizando CH_2Cl_2 como eluyente. Se obtiene un sólido marrón: 17.904 g (64.9%)

Síntesis de 6-azido-1-hexanol (4)



Una suspensión de 6-cloro-1-hexanol (13.662 g, 100 mmol) en DMF (30 mL) y azida de sodio (19.503 g, 300 mmol) se agita a 100°C durante 24 horas. La reacción se sigue por CCF. A continuación, la mezcla se deja enfriar y se filtra la azida sin reaccionar. Se añade dietil éter (90 mL) y se lava con agua destilada (2 x 100 mL) y disolución saturada de NaCl (2 x 100 mL). La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora a sequedad. Se obtiene un aceite amarillo: 10.263 g (71.7%)

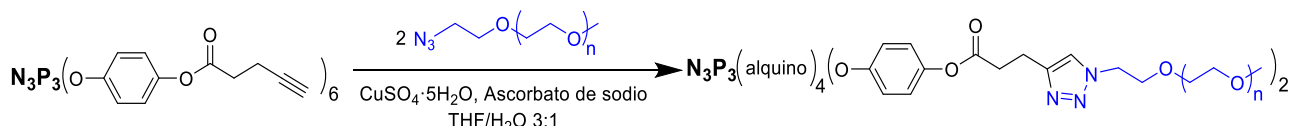
Síntesis de 4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexil-1-oxi) azobenceno (5)



Se añade 4-isobutiloxi-4'-hidroxiazobenceno (3) (2.162 g, 8 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1.57 mL, 1.027 g/mL, 8 mmol) y 6-azido-1-hexanol (4) (1.146 g, 8 mmol) a un matraz (100 mL) bajo atmósfera de argón, se disuelven en 30 mL de THF_{seco} y se enfría en una mezcla acetona-hielo. A continuación, se añade gota a gota una disolución de PPh_3 (2.130 g, 8 mmol) en 20 mL de THF_{seco} y se deja reaccionar 24 horas. La reacción se sigue por CCF. Una vez finalizada se lleva a sequedad el crudo de reacción y se purifica el producto por recristalización en EtOH. El producto deseado se obtiene tras la filtración como un sólido amarillo: 2.745 g (86.6%)

Síntesis de los dendrímeros de fosfazeno anfífilos:

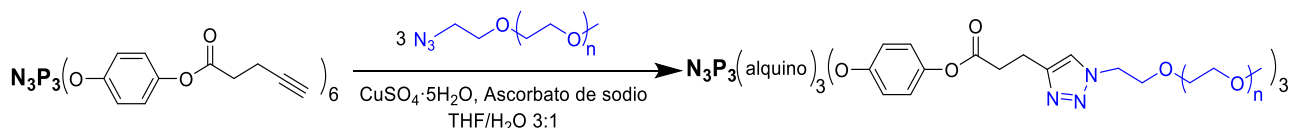
Síntesis de $\text{G0}(\text{alquino})_4(\text{PEG})_2$



El fosfazeno $\text{G0}(\text{alquino})_6$ (0.04 mmol, 50.8 mg), la azida hidrófila (0.08 mmol, 92.7 mg, 2 mol por mol de fosfazeno) y el ascorbato de sodio (0.024 mmol, 4.7 mg, 2 mol por mol de Cu^{2+}) se añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, THF seco y desoxigenado (3 mL) y una disolución acuosa desoxigenada (1 mL) de CuSO_4 (0.012 mmol, 3 mg, 0.15 mol por mol de alquino). La disolución amarilla se deja

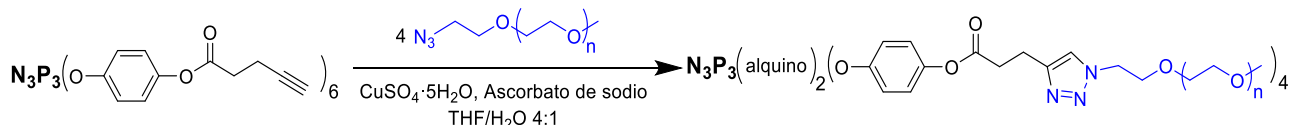
reaccionar durante 24 horas. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) se lleva a sequedad. Para su purificación se añade metanol y se filtra. La disolución de MeOH se lleva a sequedad y se obtiene un sólido con un ligero tono amarillento: 114.1 mg (79.5%)

Síntesis de G0(alquino)₃(PEG)₃



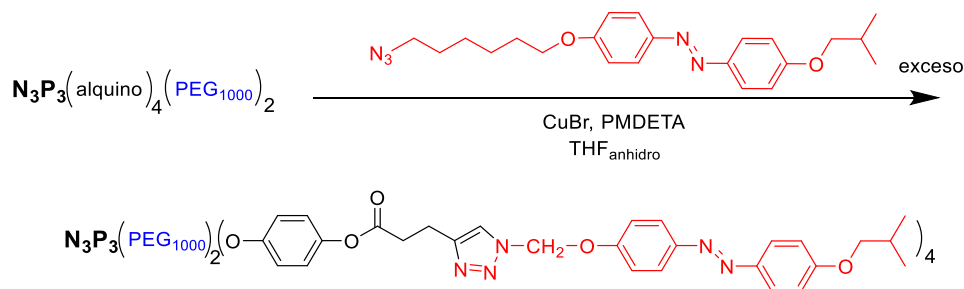
El fosfazeno **G0(alquino)**₆ (0.04 mmol, 50.8 mg), la azida hidrófila (0.12 mmol, 139.0 mg, 3 mol por mol de fosfazeno) y el ascorbato de sodio (0.036 mmol, 7.1 mg, 2 mol por mol de Cu²⁺) se añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, THF seco y desoxigenado (3 mL) y una disolución acuosa desoxigenada (1 mL) de CuSO₄ (0.018 mmol, 4.5 mg, 0.15 mol por mol de alquino). La disolución amarilla se deja reaccionar durante 24 horas. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) se lleva a sequedad. Para su purificación se añade metanol y se filtra. La disolución de MeOH se lleva a sequedad y se obtiene un sólido con un ligero tono amarillento: 152.2 mg (80.1%)

Síntesis de G0(alquino)₂(PEG)₄



El fosfazeno **G0(alquino)**₆ (0.04 mmol, 50.8 mg), la azida hidrófila (0.16 mmol, 185.3 mg, 4 mol por mol de fosfazeno) y el ascorbato de sodio (0.048 mmol, 9.5 mg, 2 mol por mol de Cu²⁺) se añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, THF seco y desoxigenado (4 mL) y una disolución acuosa desoxigenada (1 mL) de CuSO₄ (0.024 mmol, 6.0 mg, 0.15 mol por mol de alquino). La disolución amarilla se deja reaccionar durante 24 horas. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) se lleva a sequedad. Para su purificación se añade metanol y se filtra. La disolución de MeOH se lleva a sequedad y se obtiene un sólido con un ligero tono amarillento: 125.0 mg 87.1%

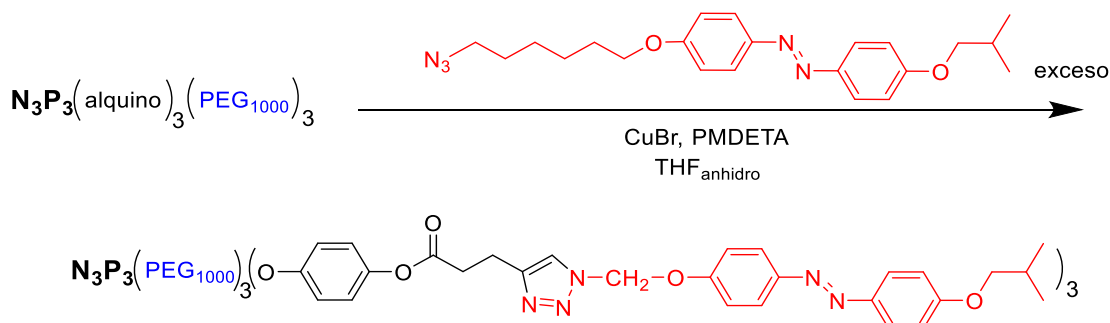
Síntesis de G0(Azo-iBuO)₄(PEG)₂



El fosfazeno **G0(alquino)₄(PEG)₂** (0.04 mmol, 143,5 mg), la azida hidrófoba Azo-iBuO (0.288 mmol, 114.1 mg, 1.8 mol por mol de alquino) y el CuBr (0.029 mmol, 4.2 mg, 10% de azida) se

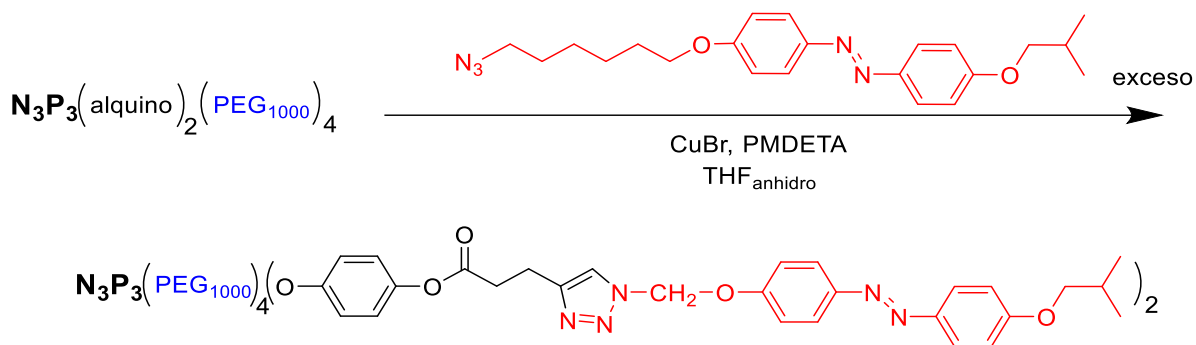
añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, PMDETA (0.3 mmol, 0.06 mL) y THF seco y desoxigenado (3 mL). La disolución naranja se deja reaccionar durante 24 horas. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y ^1H , se evapora el disolvente y se disuelve en la menor cantidad posible de CH_2Cl_2 para adicionarlo gota a gota y con fuerte agitación sobre 50 mL de hexano. El sólido naranja obtenido se filtra y se disuelve en 30 mL de CH_2Cl_2 para lavarlo con H_2O saturada en NaCl (3 x 15 mL). A las aguas de lavado se les adiciona CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) para recuperar la parte de producto que se haya podido pasar a la fase acuosa. Las fracciones de CH_2Cl_2 se llevan a sequedad y se obtiene un sólido naranja: 159.4 mg (77.1%)

Síntesis de $\text{G0}(\text{Azo-iBuO})_3(\text{PEG})_3$



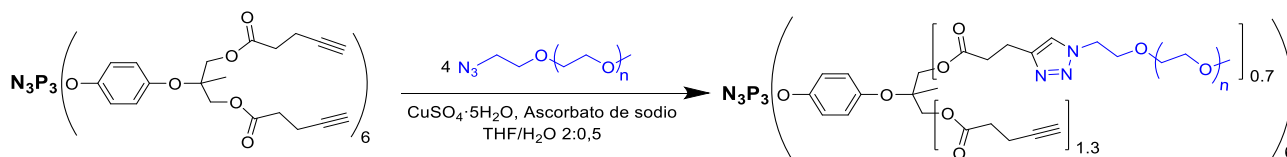
El fosfazeno $\text{G0}(\text{alquino})_3(\text{PEG})_3$ (0.04 mmol, 189,8 mg), la azida hidrófoba Azo-iBuO (0.216 mmol, 85.6 mg, 1.8 mol por mol de alquino) y el CuBr (0.022 mmol, 3.2 mg, 10% de azida) se añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, PMDETA (0.23 mmol, 0.05 mL) y THF seco y desoxigenado (3 mL). La disolución naranja se deja reaccionar durante 24 horas. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y ^1H , se evapora el disolvente y se disuelve en la menor cantidad posible de CH_2Cl_2 para adicionarlo gota a gota y con fuerte agitación sobre 50 mL de hexano. El sólido naranja obtenido se filtra y se disuelve en 30 mL de CH_2Cl_2 para lavarlo con H_2O saturada en NaCl (3 x 15 mL). A las aguas de lavado se les adiciona CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) para recuperar la parte de producto que se haya podido pasar a la fase acuosa. Las fracciones de CH_2Cl_2 se llevan a sequedad y se obtiene un sólido naranja: 175.3 mg (73.9%)

Síntesis de G0(Azo-iBuO)₂(PEG)₄

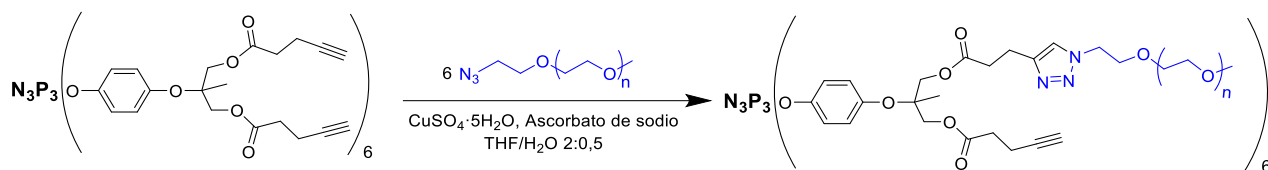


El fosfazeno **G0(alquino)₂(PEG)₄** (0.04 mmol, 236.1 mg), la azida hidrófoba Azo-iBuO (0.144 mmol, 57 mg, 1.8 mol por mol de alquino) y el CuBr (0.015 mmol, 2.1 mg, 10% de azida) se añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, PMDETA (0.15 mmol, 0.03 mL) y THF seco y desoxigenado (4 mL). La disolución naranja se deja reaccionar durante 24 horas. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y ^1H , se evapora el disolvente y se disuelve en la menor cantidad posible de CH_2Cl_2 para adicionarlo gota a gota y con fuerte agitación sobre 50 mL de hexano. El sólido naranja obtenido se filtra y se disuelve en 30 mL de CH_2Cl_2 para lavarlo con H_2O saturada en NaCl (3 x 15 mL). A las aguas de lavado se les adiciona CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) para recuperar la parte de producto que se haya podido pasar a la fase acuosa. Las fracciones de CH_2Cl_2 se llevan a sequedad y se obtiene un sólido naranja: 114.1 mg (76.5%)

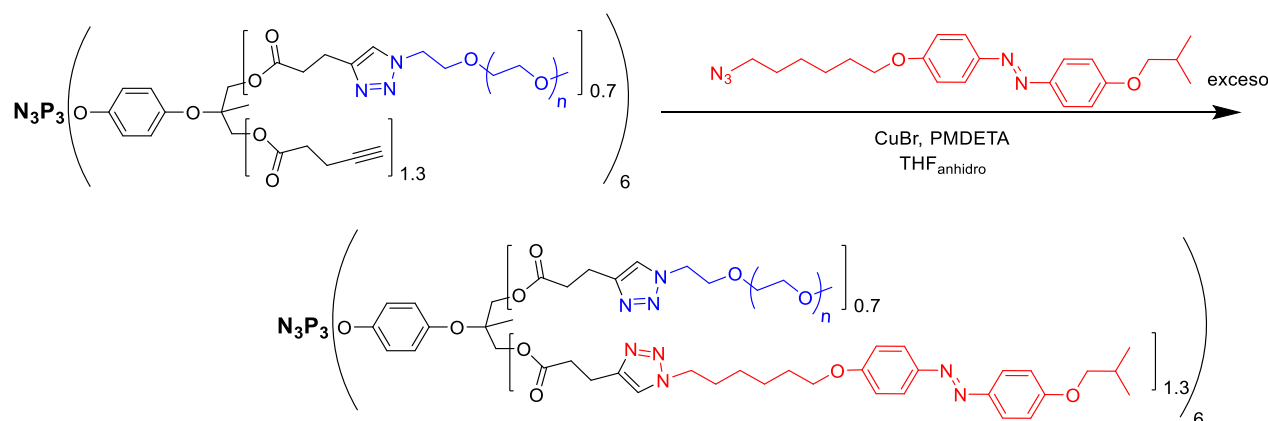
Síntesis de G1(alquino)₈(PEG)₄



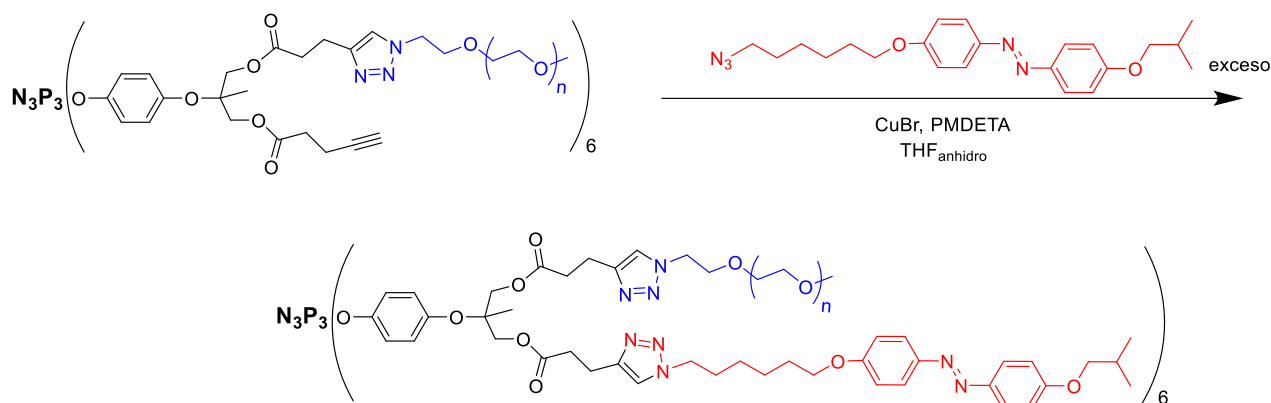
El fosfazeno **G1(alquino)**₁₂ (0.02 mmol, 48.8 mg), la azida hidrófila (0.08 mmol, 92.7 mg, 4 mol por mol de fosfazeno) y el ascorbato de sodio (0.024 mmol, 4.75 mg, 2 mol por mol de Cu²⁺) se añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, THF seco y desoxigenado (2 mL) y una disolución acuosa desoxigenada (0.5 mL) de CuSO₄ (0.012 mmol, 3.0 mg, 0.15 mol por mol de alquino). La disolución amarilla se deja reaccionar durante 7 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) se lleva a sequedad. Para su purificación se añade metanol y se filtra. La disolución de MeOH se lleva a sequedad y se obtiene un sólido con un ligero tono marrón: 112.6 mg (79.5%)

Síntesis de **G1(alquino)₆(PEG)₆**

El fosfazeno **G1(alquino)₁₂** (0.024 mmol, 59.1 mg), la azida hidrófila (0.144 mmol, 166.8 mg, 6 mol por mol de fosfazeno) y el ascorbato de sodio (0.044 mmol, 8.56 mg, 2 mol por mol de Cu^{2+}) se añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, THF seco y desoxigenado (2 mL) y una disolución acuosa desoxigenada (0.5 mL) de CuSO_4 (0.022 mmol, 3 mg, 0.15 mol por mol de alquino). La disolución amarilla se deja reaccionar durante 7 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) se lleva a sequedad. Para su purificación se añade metanol y se filtra. La disolución de MeOH se lleva a sequedad y se obtiene un sólido con un ligero tono marrón: 187.4 mg (83.1%)

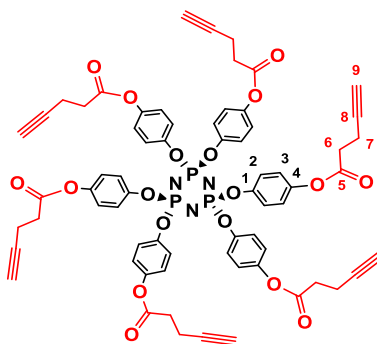
Síntesis de **G1(Azo-iBuO)₈(PEG)₄**

El fosfazeno **G1(alquino)₈(PEG)₄** (0.02 mmol, 109.6 mg), la azida hidrófoba Azo-iBuO (0.288 mmol, 114.11 mg, 1.8 mol por mol de alquino) y el CuBr (0.029 mmol, 4.16 mg, 10% de azida) se añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, PMDETA (0.29 mmol, 61 μL) y THF seco y desoxigenado (3 mL). La disolución naranja se deja reaccionar durante 7 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y ^1H , se evapora el disolvente y se disuelve en la menor cantidad posible de CH_2Cl_2 para adicionarlo gota a gota y con fuerte agitación sobre 50 mL de hexano. El sólido verde obtenido se filtra y se disuelve en 30 mL de CH_2Cl_2 para lavarlo con H_2O saturada en NaCl (3 x 15 mL). A las aguas de lavado se les adiciona CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) para recuperar la parte de producto que se haya podido pasar a la fase acuosa. Las fracciones de CH_2Cl_2 se llevan a sequedad y se obtiene un sólido naranja: 162.5 mg (81.6%)

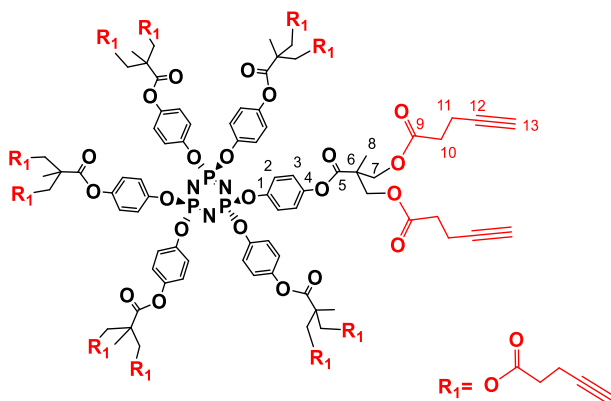
Síntesis de G1(Azo-iBuO)₆(PEG)₆

El fosfazeno **G1(alquino)₆(PEG)₆** (0.024 mmol, 167.4 mg), la azida hidrófoba Azo-iBuO (0.259 mmol, 102.7 mg, 1.8 mol por mol de alquino) y el CuBr (0.026 mmol, 3.73 mg, 10% de azida) se añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, PMDETA (0.26 mmol, 54 μ L) y THF seco y desoxigenado (3 mL). La disolución naranja se deja reaccionar durante 7 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ³¹P{¹H} y ¹H, se evapora el disolvente y se disuelve en la menor cantidad posible de CH₂Cl₂ para adicionarlo gota a gota y con fuerte agitación sobre 50 mL de hexano. El sólido verde obtenido se filtra y se disuelve en 30 mL de CH₂Cl₂ para lavarlo con H₂O saturada en NaCl (3 x 15 mL). A las aguas de lavado se les adiciona CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) para recuperar la parte de producto que se haya podido pasar a la fase acuosa. Las fracciones de CH₂Cl₂ se llevan a sequedad y se obtiene un sólido naranja: 204.9 mg (73.9%)

IV. ANEXO 2: DATOS DE CARACTERIZACIÓN

G0(alquino)₆

Análisis elemental calculado (%) para C₆₆H₅₄O₁₈N₃P₃ (1270.07 g/mol): C 62.4%, H 4.3%, N 3.3%; encontrado: C 62.0%, H 4.6%, N 3.1%. IR (ATR): 3292 (m) $\nu(\equiv\text{C-H})$; 2923 (w) $\nu(\text{C-H})$; 2120 (w) $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$; 1750 (s) $\nu(\text{CO})$; 1497 (s) (arC-C); 1205 (m), 1160 (vs, sh), 1154 (vs), 1134 (vs) $\nu(\text{PN})$; 1092 (s) $\nu(\text{P-OC})$; 961 (s) $\delta(\text{POC})$ cm⁻¹. ³¹P{¹H} RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.18 ppm (s, 3P; anillo N₃P₃). ³¹P{¹H} RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 10.19 ppm (s, 3P; anillo N₃P₃). ¹H RMN (400 MHz, (CDCl₃) δ 6.95 y 6.91 (m, Sistema de espin AA'BB', ³J_{H-H} = 9.2 Hz, 4H; H₂ y H₃), 2.81 (t, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, 2H; H₆), 2.63 (td, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.8 Hz, 2H; H₇), 2.06 (t, ⁴J_{H-H} = 2.8 Hz, 1H; H₉). ¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 7.08 ("d"), 7.00 ("d") (Sistema de espin AA'BB', ³J_{H-H} = 8 Hz, 4H; H₂ y H₃), 2.85 (t, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 2H; H₆), 2.62 (td, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.8 Hz, 2H; H₇), 2.46 (t, ⁴J_{H-H} = 2.8 Hz, 1H; H₉). MALDI-TOF (dithranol): m/z (%) = 1270.2 (100) [M+H]⁺.

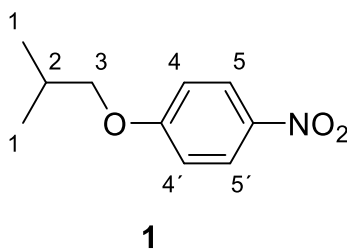
Dendrímtero G1(alquino)₁₂

Análisis elemental calculado (%) para C₁₂₆H₁₂₆O₄₂N₃P₃ (2447.27 g/mol): C 61.8%, H 5.2%, N 1.7%; encontrado: C 61.3%, H 5.4%, N 1.8%. IR (ATR): 3291 (m) $\nu(\equiv\text{C-H})$; 2981 (w, sh), 2945 (w, br), 2883 (vw, sh) $\nu(\text{C-H})$; 2119 (vw) $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$; 1736 (vs) $\nu(\text{CO})$; 1497 (s) (arC-C); 1205 (m), 1152 (vs, br) $\nu(\text{PN})$; 1109 (vs) $\nu(\text{P-OC})$; 951 (s) $\delta(\text{POC})$ cm⁻¹. ³¹P{¹H} RMN (CDCl₃) δ = 8.75 ppm (s, 3P; anillo N₃P₃). ³¹P{¹H} RMN (CD₃)₂CO) δ = 9.96 ppm (s, 3P; anillo N₃P₃). ¹H RMN (CDCl₃) δ = 6.97 (m, sistema AA'BB', 4H; H₂ y H₃), 4.43 y 4.38 (m, sistema de espin AA'BB', ²J_{H-H} = 11.2

IV. ANEXO 2: Datos de caracterización

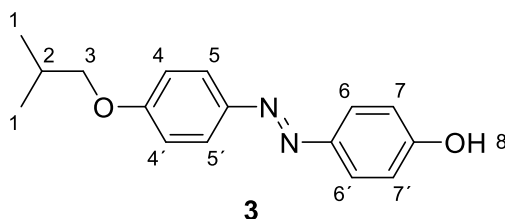
Hz, 4H; H_7), 2.57 (“t”, $^3J_{H-H} = 6.8$ Hz, 4H; H_{10}), 2.48 (“td”, $^3J_{H-H} = 6.8$ Hz, $^4J_{H-H} = 2.4$ Hz, 4H; H_{11}), 1.97 ppm (t, $^4J_{H-H} = 2.4$ Hz, 2H; H_{13}), 1.42 ppm (s, 3H; H_8). ^1H RMN ($\text{CD}_3)_2\text{CO}$) $\delta = 7.14$ (“d”) y 7.03 (“d”) (Sistema AA’BB’, $^3J_{H-H} = 9.0$ Hz, 4H; H_2 y H_3), 4.45 (m, sistema AA’BB’, 4H; H_7), 2.62 (“t”, $^3J_{H-H} = 7.0$ Hz, 4H; H_{10}), 2.48 (“td”, $^3J_{H-H} = 7.0$ Hz, $^4J_{H-H} = 2.8$ Hz, 4H; H_{11}), 2.36 ppm (t, $^4J_{H-H} = 2.8$ Hz, 2H; H_{13}), 1.48 ppm (s, 3H; H_8). MALDI-TOF (dithranol): m/z (%) = 2447.4 (100) $[\text{M}]^+$.

4-isobutiloxinitrobencono (1):



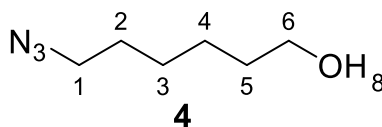
$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (195.21 g/mol). IR (ATR): 2961 (m), 2930 (w), 2874 (w) $\nu(\text{C-H})$; 1508 (vs) $\nu(\text{NO}_2 \text{ as})$; 1497 (vs) $\nu(\text{arC-C})$; 1338 (vs), 1330 (vs) $\nu(\text{NO}_2 \text{ sim})$; 842 (vs) $\nu(\text{C-N})$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (“d”, $^3J_{H-H} = 9.3$ Hz, 2H; $H_{5, 5'}$), 6.94 (“d”, $^3J_{H-H} = 9.3$ Hz, 2H; $H_{4, 4'}$), 3.81 (d, $^3J_{H-H} = 6.5$ Hz, 2H; H_3), 2.13 (m, $^3J_{H-H} = 6.7$ Hz, $^3J_{H-H} = 6.5$ Hz, 1H; H_2), 1.05 (d, $^3J_{H-H} = 6.7$ Hz, 6H; H_1).

4-isobutiloxi-4'-hidroxiazobenceno (3):



$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (270.33 g/mol). IR (ATR): 3134 (m, br) $\nu(\text{OH})$; 2961 (m), 2930 (w), 2909 (m), 2869 (w) $\nu(\text{C-H})$; 1597 (s), 1584 (vs) $\nu(\text{arC-C} + \text{N=N})$; 836 $\nu(\text{C-N})$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (“d”, $^3J_{H-H} = 9.0$ Hz, 2H; $H_{5, 5'}$), 7.83 (“d”, $^3J_{H-H} = 8.9$ Hz, 2H; $H_{6, 6'}$), 6.99 (“d”, $^3J_{H-H} = 9.0$ Hz, 2H; $H_{4, 4'}$), 6.92 (“d”, $^3J_{H-H} = 8.9$ Hz, 2H; $H_{7, 7'}$), 5.56 (s, br, 1H; H_8), 3.80 (d, $^3J_{H-H} = 6.5$ Hz, 2H; H_3), 2.12 (m, $^3J_{H-H} = 6.7$ Hz, $^3J_{H-H} = 6.5$ Hz, 1H; H_2), 1.05 (d, $^3J_{H-H} = 6.7$ Hz, 6H; H_1).

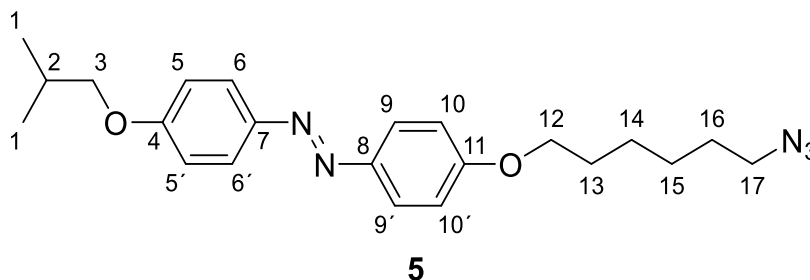
6-azido-1-hexanol (4)



$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (143.19 g/mol). IR (ATR): 3341 (m, br) $\nu(\text{OH})$; 2934 (s), 2860 (m) $\nu(\text{C-H})$; 2089 (vs) $\nu(\text{N}_3)$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.56 (t, $^3J_{H-H} = 6.6$ Hz, 2H; H_6), 3.22 (t, $^3J_{H-H} = 6.9$ Hz, 2H; H_1), 2.56 (s, br, 1H; H_8), 1.59 – 1.48 (m, 4H; H_2 y H_5), 1.39 – 1.29 (m, 4H; H_3 y H_4).

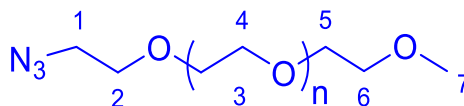
IV. ANEXO 2: Datos de caracterización

4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexil-1-oxi) azobenceno (5)

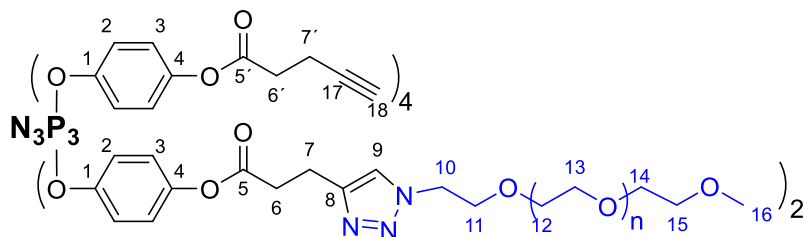


$C_{22}H_{30}N_5O_2$ (395.50 g/mol). IR (ATR): 2976 (m, sh), 2938 (s), 2916 (m, sh), 2869 (m) ν (C-H); 2091 (vs) ν (N₃); 1597 (s), 1578 (vs) ν (arC-C + N=N); 845 (vs), 833 (s) ν (C-N) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (“d”, $^3J_{H-H}$ = 9.0 Hz, 4H; H_6 , 6' y H_9 , 9'), 6.99 (“d”, $^3J_{H-H}$ = 9.0 Hz, 2H; H_5 , 5'), 6.98 (“d”, $^3J_{H-H}$ = 9.0 Hz, 2H; H_{10} , 10'), 4.03 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.4 Hz, 2H; H_{12}), 3.80 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 2H; H_3), 3.29 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.9 Hz, 2H; H_{17}), 2.12 (m, $^3J_{H-H}$ = 6.7 Hz, $^3J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 1H; H_2), 1.87 – 1.80 (m, 2H; H_{13}), 1.65 (q, $^3J_{H-H}$ = 7.0 Hz, 2H; H_{16}), 1.55 – 1.43 (m, 4H; H_{14} y H_{15}), 1.05 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.7 Hz, 6H; H_1). $^{13}C\{^1H\}$ -APT NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 161.46 (C_4), 161.17 (C_{11}), 147.16, 147.06 (C_7 - C_8), 124.44 (C_6 , 6' y C_9 , 9'), 114.79 (C_5 , 5' y C_{10} , 10'), 74.82 (C_3), 68.16 (C_{12}), 51.52 (C_{17}), 29.23 (C_{13}), 28.94 (C_{16}), 28.43 (C_2), 26.66 - 25.82 (C_{14} y C_{15}), 19.38 (C_1). ESI + (ditranol): m/z (%) = 396.2374 (98) $[M+H]^+$, 418.2206 (100) $[M+Na]^+$.

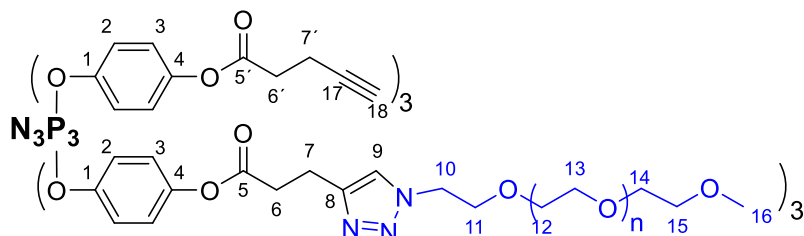
N₃-PEG₁₀₀₀



Para una azida-PEG₁₀₀₀(1) monodispersa con n=23 (según el dibujo): $C_{51}H_{104}N_3O_{25}$ (1158.3 g/mol). MALDI-TOF (ditranol): M_n =1151.8, M_w =1160.6, M_w/M_n =1.01. Para una azida-PEG₁₀₀₀(2) monodispersa con n=23 (según el dibujo): $C_{51}H_{104}N_3O_{25}$ (1158.3 g/mol). MALDI-TOF (ditranol): M_n =1156.2, M_w =1165.8, M_w/M_n =1.01. IR (ATR): 2883 (s, br), 2860 (m, sh), 2813 (w, sh) ν (C-H); 2098 (m) ν (N₃); 1145 (m), 1103 (vs), 1059 (s), 1028 (m, sh), 946 (s, br), 841 (m) cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (t, $^3J_{H-H}$ = 5.2 Hz, 2H; H_2), 3.66 – 3.64 (m, 94H; H_3 - H_5), 3.55 – 3.53 (m, 2H, H_6), 3.38 (t, $^3J_{H-H}$ = 5.2 Hz, 2H; H_1), 3.37 (s, 3H; H_7). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 72.97 (C_6) 71.65 – 71.58 – 71.37 (C_3 - C_5)- 71.14 (C_2), 59.10 (C_7), 51.79 (C_1).

G0(alquino)₄(PEG)₂

Análisis elemental calculado (%) para una azida-PEG monodispersa con $n=23$ (según dibujo): $C_{168}H_{261}N_9O_{68}P_3$ (3586.81 g/mol): C 56.24%, H 7.33%, N 3.51%; encontrado: C 55.47%, H 6.93%, N 3.91%. IR (ATR): 3255 (w, br) $\nu(\equiv C-H)$; 2948 (w, sh), 2906 (m, sh), 2868 (m, br) $\nu(C-H)$; 1782 (w, sh), 1758 (m) $\nu(C=O)$; 1498 (m) $\nu(arC-C)$; 1209 (w), 1165 (s) 1126 (vs, br) $\nu(PN)$; 1094 (vs, br) $\nu(P-OC)$ + PEG; 951 (s, br) $\delta(POC)$ + PEG; 846 (m, br) (PEG) cm^{-1} . $^{31}P\{^1H\}$ NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, br). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (s, br, 2H, H_9), 6.99 – 6.88, 6.62 – 6.48 (m, 24H; H_2 y H_3), 4.52 (m, br, 4H; H_{10}), 3.85 (m, br, 4H; H_{11}), 3.69 – 3.59 (m, 188H; $H_{12}-H_{14}$), 3.56 – 3.53 (m, 4H; H_{15}), 3.37 (s, 6H; H_{16}), 3.16 (m, br, 4H; H_7), 3.02 (m, br, 4H; H_6), 2.80 (t, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, 8H; $H_{6'}$), 2.63 (td, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, $^4J_{H-H} = 2.5$ Hz, 8H; H_7), 2.05 (t, $^4J_{H-H} = 2.5$ Hz, 4H; H_{18}). $^{13}C\{^1H\}$ -APT NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.22 (2C, C_5), 170.20 (4C; C_5), 147.90, 147.62 (12C; C_1 y C_4), 122.65, 121.95 (24C; C_2 y C_3), 82.17 (4C; C_{17}), 72.08 (2C; C_{15}), 70.70 (94C; $C_{12}-C_{14}$), 70 (4C; C_{18} , identificado por HSQC con $J = 250$ Hz), 69.68 (2C; C_{11}), 59.17 (2C; C_{16}), 50.33 (2C; C_{10}), 33.59 (6C; $C_{6,6'}$), 20 (2C; C_7 , identificado por HSQC), 14.61 (4C; C_7). MALDI+ (ditranol): 1274 $[G0(alquino)_6]^+$, 2453 $[G0(alquino)_5(PEG_{1000})_1]^+$, 3587 $[G0(alquino)_4(PEG_{1000})_2]^+$, 4701 $[G0(alquino)_3(PEG_{1000})_3]^+$, 5907 $[G0(alquino)_2(PEG_{1000})_4]^+$, 7050 $[G0(alquino)_1(PEG_{1000})_5]^+$, 8160 $[G0(PEG_{1000})_6]^+$, los iones con PEG tienen picos con una separación de 44 unidades, correspondientes a la unidad de repetición del PEG.

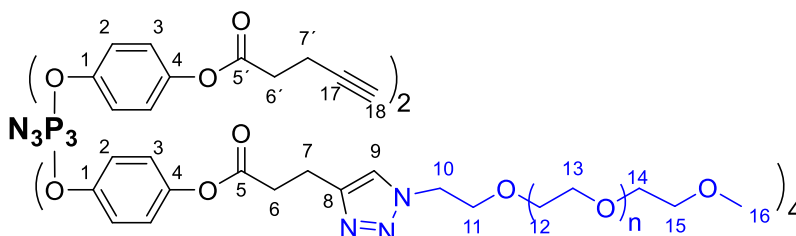
G0(alquino)₃(PEG)₃

Análisis elemental calculado (%) para una azida-PEG monodispersa con $n=23$ (según dibujo): $C_{219}H_{364}N_{12}O_{93}P_3$ (4745.18 g/mol): C 55.42%, H 7.73%, N 3.54%; encontrado: C 54.70%, H 7.07%, N 3.47%. IR (ATR): 3255 (w, br) $\nu(\equiv C-H)$; 2934 (w, sh), 2877 (m, br) $\nu(C-H)$; 1796 (w, sh), 1757 (m) $\nu(C=O)$; 1498 (m) $\nu(arC-C)$; 1209 (w), 1167 (s) 1137 (s, br) $\nu(PN)$; 1107 (vs, br) $\nu(P-OC)$ + PEG; 1061 (s) (PEG); 951 (s, br) $\delta(POC)$ + PEG; 841 (m) (PEG) cm^{-1} . $^{31}P\{^1H\}$ NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 9.65 - 9.56 (m). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (vbr, 3H; H_9), 7.06 – 6.78,

IV. ANEXO 2: Datos de caracterización

6.70 – 6.50 (m, br, 24H; H_2 y H_3), 4.51 (m, br, 6H; H_{10}), 3.85 – 3.79 (m, br, 6H; H_{11}), 3.73 – 3.58 (m, 282H; H_{12} – H_{14}), 3.55 – 3.52 (m, 6H; H_{15}), 3.36 (s, 9H; H_{16}), 3.14 (br, 6H; H_7), 3.00 (br, 6H; H_6), 2.79 (t, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, 6H; H_6), 2.62 (td, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, $^4J_{H-H} = 2.2$ Hz, 6H; H_7), 2.04 (t, $^4J_{H-H} = 2.2$ Hz, 3H; H_{18}). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -APT NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.23 (3C; C_5), 170.16 (3C; C_5), 147.88, 147.59 (12C; C_1 y C_4), 122.62, 121.92 (24C; C_2 y C_3), 82.14 (3C; C_{17}), 72.05 (3C; C_{15}), 70.68 (141C; C_{12} – C_{14}), 70 (3C; C_{18} , identificado por HSQC con $J = 250\text{Hz}$), 69.66 (3C; C_{11}), 59.14 (3C; C_{16}), 50 (3C; C_{10} , identificado por HSQC), 33.57 (6C; $C_{6,6'}$), 14.58 (3C; C_7). MALDI+ (ditranol): 1270 $[\text{G0}(\text{alquino})_6]^+$, 2368 $[\text{G0}(\text{alquino})_5(\text{PEG}_{1000})_1]^+$, 3595 $[\text{G0}(\text{alquino})_4(\text{PEG}_{1000})_2]^+$, 4755 $[\text{G0}(\text{alquino})_3(\text{PEG}_{1000})_3]^+$, 5839 $[\text{G0}(\text{alquino})_2(\text{PEG}_{1000})_4]^+$, 7008 $[\text{G0}(\text{alquino})_1(\text{PEG}_{1000})_5]^+$, 8122 $[\text{G0}(\text{PEG}_{1000})_6]^+$, los iones con PEG tienen picos con una separación de 44 unidades, correspondientes a la unidad de repetición del PEG.

G0(alquino)₂(PEG)₄

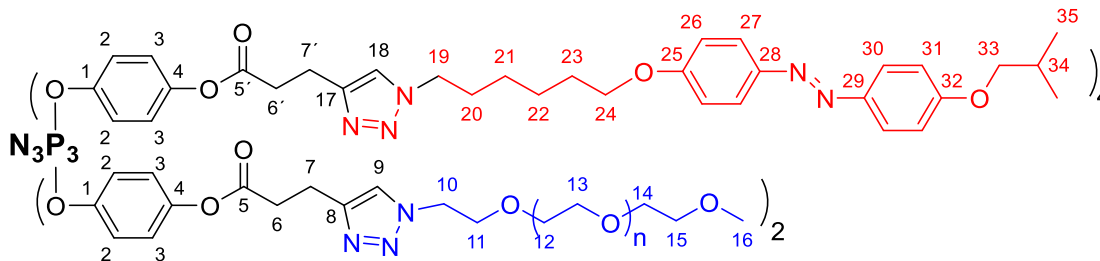


Análisis elemental calculado (%) para una azida-PEG monodispersa con $n=23$ (según dibujo): $\text{C}_{270}\text{H}_{467}\text{N}_{15}\text{O}_{118}\text{P}_3$ (5903.55 g/mol): C 54.92%, H 7.97%, N 3.56%; encontrado: C 54.61%, H 7.31%, N 3.45%. IR (ATR): 3246 (w, br) $\nu(\equiv\text{C-H})$; 2944 (w, sh), 2880 (m, br) $\nu(\text{C-H})$; 1757 (m) $\nu(\text{C=O})$; 1498 (m) $\nu(\text{arC-C})$; 1207 (w), 1167 (m), 1140 (s, br) $\nu(\text{PN})$; 1102 (vs, br) $\nu(\text{P-OC})$ + PEG; 1060 (s), 1033 (m) (PEG); 952 (s, br) $\delta(\text{POC})$ + PEG; 841 (m) (PEG) cm^{-1} . $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 9.50 – 9.44 (m), 9.17 – 9.04 (m). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 4H; H_9), 7.01 – 6.86, 6.79 – 6.55 (m, 24H; H_2 y H_3), 4.49 (t, $^3J_{H-H} = 5.2$ Hz, 8H; H_{10}), 3.84 (t, $^3J_{H-H} = 5.2$ Hz, 8H; H_{11}), 3.65 – 3.58 (m, 376H; H_{12} – H_{14}), 3.55 – 3.53 (m, 8H; H_{15}), 3.37 (s, 12H; H_{16}), 3.12 (t, $^3J_{H-H} = 7.4$ Hz, 8H; H_7), 2.99 (t, $^3J_{H-H} = 7.4$ Hz, 8H; H_6), 2.80 (t, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, 4H; H_6), 2.63 (td, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, $^4J_{H-H} = 2.2$ Hz, 4H; H_7), 2.05 (t, $^4J_{H-H} = 2.2$ Hz, 2H; H_{18}). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.24 (4C; C_5), 170.18 (2C; C_5), 147.84, 147.71, 147.60 (12C; C_1 y C_4), 145.83 (4C; C_8), 122.72 (4C; C_9), 122.64, 122.60, 121.92, 121.84 (24C; C_2 y C_3), 82.16 (2C; C_{17}), 72.07 (4C; C_{15}), 70.70 (188C; C_{12} – C_{14}), 70 (2C; C_{18} , dato obtenido mediante HSQC con $J=250\text{Hz}$), 69.67 (4C; C_{11}), 59.16 (4C; C_{16}), 50.25 (4C; C_{10}), 33.85 (4C; C_6), 33.58 (2C; C_6), 21.11 (4C; C_7), 14.59 (2C; C_7). MALDI+ (ditranol): 1271.5 $[\text{G0}(\text{alquino})_6]^+$, 3648 $[\text{G0}(\text{alquino})_4(\text{PEG}_{1000})_2]^+$, 4731 $[\text{G0}(\text{alquino})_3(\text{PEG}_{1000})_3]^+$, 5890 $[\text{G0}(\text{alquino})_2(\text{PEG}_{1000})_4]^+$, 6866 $[\text{G0}(\text{alquino})_1(\text{PEG}_{1000})_5]^+$, 8288 $[\text{G0}(\text{PEG}_{1000})_6]^+$, los iones con PEG tienen picos con una separación de 44 unidades, correspondientes a la unidad de repetición del PEG. Se observa un pico a $m/z = 1306$ con el mismo

IV. ANEXO 2: Datos de caracterización

patrón que las señales derivadas de PEG, que puede corresponder al fragmento de PEG resultante de la ruptura por el enlace ester más sodio o a cadenas de PEG que tienen una terminación distinta de azida (que se observan en el espectro de masas de la azida de PEG comercial).

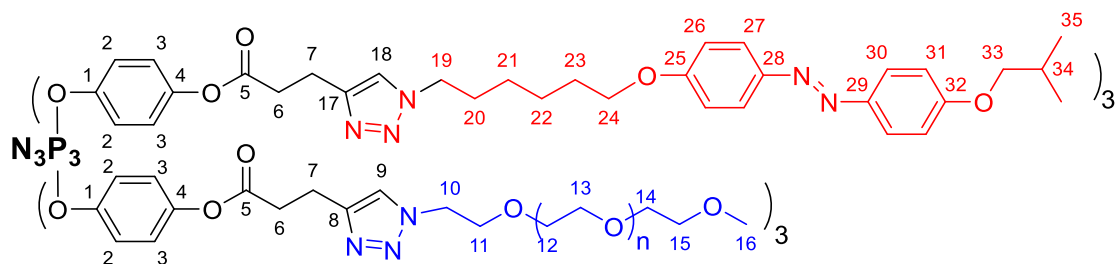
G0(Azo-iBuO)₄(PEG)₂



Análisis elemental calculado (%) para una azida-PEG monodispersa con $n=23$: $C_{256}H_{377}N_{29}O_{76}P_3$ (5168.81 g/mol): C 59.48%, H 7.35%, N 7.86%; encontrado: C 58.91%, H 7.09%, N 7.49%. IR (ATR): 2934 (w, sh), 2874 (s, br) ν (C-H); 1753 (m, br) ν (C=O); 1601 (m), 1581 (m) ν (N=N); 1498 (s) ν (arC-C); 1209 (m) 1184 (s, sh), 1167 (s), 1145 (s) ν (PN); 1105 (vs, br) ν (P-OC) + PEG; 1060 (s), 1030 (s) (PEG); 952 (s, br) δ (POC) + PEG; 841 (vs) ν (C-N) + PEG cm^{-1} . $^{31}P\{^1H\}$ NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (br). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (“d”, $^3J_{H-H} = 8.7$ Hz, 16H; H_{27} y H_{30}), 7.64, 7.58 (s, br, 2H; H_9), 7.40 (s, br, 4H; H_{18}), 7.09 - 6.87, 6.76 - 6.48 (m, 40H; H_2 y H_3 , H_{26} y H_{31}), 4.50 (br, 4H; H_{10}), 4.29 (“t”, $^3J_{H-H} = 7.0$ Hz, 8H; H_{19}), 3.97 (t, $^3J_{H-H} = 6.1$ Hz, 8H; H_{24}), 3.84 (br, 4H; H_{11}), 3.78 (d, $^3J_{H-H} = 6.5$ Hz, 8H; H_{33}), 3.65 - 3.58 (m, br, 188H; $H_{12}-H_{14}$), 3.55 - 3.53 (m, 4H; H_{15}), 3.37 (s, 6H; H_{16}), 3.12 (m, br, 12H; $H_{7,7'}$), 2.98 (m, br, 12H; $H_{6,6'}$), 2.10 (m, 4H; H_{34}), 1.89 (m, br, 8H; H_{20}), 1.76 (m, br, 8H; H_{23}), 1.49 (m, br, 8H; H_{22}), 1.37 (m, br, 8H; H_{21}), 1.03 (d, $^3J_{H-H} = 6.7$ Hz, 24H; H_{35}). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.26 (6C; $C_{5,5'}$), 161.44 (4C; C_{32}), 161.08 (4C; C_{25}), 147.78, 147.67, 147.11, 147.00 (20C; C_1 y C_4 , C_{28} y C_{29}), 146.02, 145.97 (6C; C_8 y C_{17}), 124.42 (16C; C_{27} y C_{30}), 122.69, 121.86 (24C; C_2 y C_3), 121.48 (6C; C_9 y C_{18}), 114.81, 114.75 (16C; C_{26} y C_{31}), 74.79 (4C; C_{33}), 72.07 (2C, C_{15}), 70.69 (94C, $C_{12}-C_{14}$), 69.66 (2C; C_{11}), 68.03 (4C; C_{24}), 59.17 (2C; C_{16}), 50.23 (6C; C_{10} y C_{19}), 33.87 (6C; $C_{6,6'}$), 30.35 (4C; C_{20}), 29.10 (4C; C_{23}), 28.41 (4C; C_{34}), 26.40 (4C; C_{21}), 25.65 (4C; C_{22}), 21.11 (6C; $C_{7,7'}$), 19.38 (8C; C_{35}). MALDI+ (ditranol): 3683 $[G0(Azo-iBuO)_6]^+$, 4460 $[G0(Azo-iBuO)_5(PEG_{1000})_1]^+$, 5140 $[G0(Azo-iBuO)_4(PEG_{1000})_2]^+$, 5781 $[G0(Azo-iBuO)_3(PEG_{1000})_3]^+$, 6396 $[G0(Azo-iBuO)_2(PEG_{1000})_4]^+$, 7186 $[G0(Azo-iBuO)_1(PEG_{1000})_5]^+$, 8210 $[G0(PEG_{1000})_6]^+$. Los iones con PEG tienen picos con una separación de 44 unidades, correspondientes a la unidad de repetición del PEG. Se observa un pico a $m/z = 1306$ con el mismo patrón que las señales derivadas de PEG, que puede corresponder al fragmento de PEG resultante de la ruptura por el enlace ester más sodio o a cadenas de PEG que tienen una terminación distinta de azida (que se observan en el espectro de masas de la azida de PEG comercial).

IV. ANEXO 2: Datos de caracterización

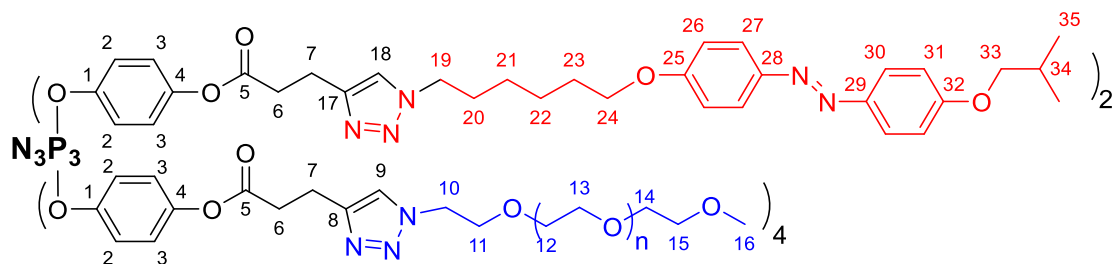
G0(Azo-iBuO)₃(PEG)₃



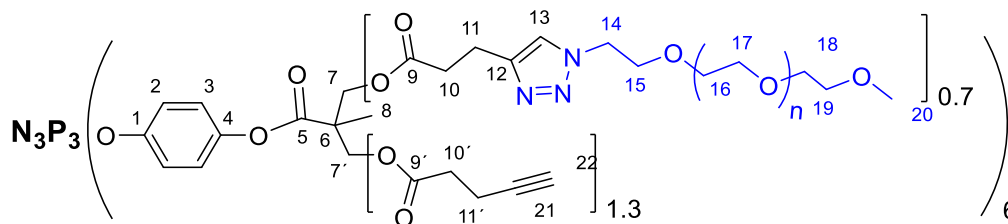
Análisis elemental calculado (%) para una azida-PEG monodispersa con $n=23$: $C_{285}H_{451}N_{27}O_{99}P_3$ (5931.68 g/mol): C 57.70%, H 7.66%, N 6.37%; encontrado: C 57.10%, H 7.41%, N 5.92%. IR (ATR): 2920 (m, sh), 2888 (m, sh), 2860 (m, br) $\nu(C-H)$; 1753 (m, br), 1728 (m, sh) $\nu(C=O)$; 1600 (m), 1581 (m) $\nu(N=N)$; 1498 (s) $\nu(arC-C)$; 1216 (m) 1165 (m, br), 1142 (s) $\nu(PN)$; 1107 (vs, br) $\nu(P-OC)$ + PEG; 1061 (m), 1031 (m) (PEG); 954 (s, br) $\delta(POC)$ + PEG; 843 (s) $\nu(C-N)$ + PEG cm^{-1} . ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 – 9.45 (m), 9.18 - 9.05 (m). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (“d”, $^3J_{H-H} = 8.6$ Hz, 10.8H; H_{27} y H_{30}), 7.64, 7.58 (s, br, 3.3H; H_9), 7.43 - 7.39 (m, 2.7H; H_{18}), 7.06 - 6.87, 6.77 – 6.57 (m, 34.8H; H_2 y H_3 , H_{26} y H_{31}), 4.49 (m, br, 6.6H; H_{10}), 4.30 (m, br, 5.4H; H_{19}), 3.97 (m, br, 5.4H; H_{24}), 3.84 (m, br, 6.6H; H_{11}), 3.77 (d, $^3J_{H-H} = 6.4$ Hz, 5.4H; H_{33}), 3.64 – 3.58 (m, br, 310.2H; $H_{12}-H_{14}$), 3.55 – 3.52 (m, 6.6H; H_{15}), 3.37 (s, 9.9H; H_{16}), 3.12 (m, br, 12H; $H_{7,7'}$), 2.99 (m, br, 12H; $H_{6,6'}$), 2.10 (m, 2.7H; H_{34}), 1.89 (m, br, 5.4H; H_{20}), 1.76 (m, br, 5.4H; H_{23}), 1.49 (m, br, 5.4H; H_{22}), 1.37 (m, br, 5.4H; H_{21}), 1.03 (d, $^3J_{H-H} = 6.6$ Hz, 16.2H; H_{35}). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.23 (6C; $C_{5,5'}$), 161.44 (3C; C_{32}), 161.08 (3C; C_{25}), 147.81, 147.72, 147.11, 147.00 (18C; C_1 y C_4 , C_{28} y C_{29}), 146.00, 145.84 (6C; C_8 y C_{17}), 124.41 (12C; C_{27} y C_{30}), 122.71, 121.84 (24C; C_2 y C_3), 121.45 (6C; C_9 y C_{18}), 114.81, 114.74 (12C; C_{26} y C_{31}), 74.79 (3C; C_{33}), 72.06 (3C; C_{15}), 70.69 (141C; $C_{12}-C_{14}$), 69.65 (3C; C_{11}), 68.02 (3C; C_{24}), 59.15 (3C; C_{16}), 50.24 (6C; C_{10} y C_{19}), 33.83 (6C; $C_{6,6'}$), 30.33 (3C; C_{20}), 29.08 (3C; C_{23}), 28.39 (3C; C_{34}), 26.38 (3C; C_{21}), 25.63 (3C; C_{22}), 21.10 (6C; $C_{7,7'}$), 19.35 (6C; C_{35}). MALDI + (ditranol): 3645 $[G0(Azo-iBuO)_6]^+$, 4385 $[G0(Azo-iBuO)_5(PEG_{1000})_1]^+$, 5192 $[G0(Azo-iBuO)_4(PEG_{1000})_2]^+$, 5870 $[G0(Azo-iBuO)_3(PEG_{1000})_3]^+$, 6721 $[G0(Azo-iBuO)_2(PEG_{1000})_4]^+$, 7449 $[G0(Azo-iBuO)_1(PEG_{1000})_5]^+$, 8248 $[G0(PEG_{1000})_6]^+$. Los iones con PEG tienen picos con una separación de 44 unidades, correspondientes a la unidad de repetición del PEG. Se observa un pico a $m/z = 1410$ con el mismo patrón que las señales derivadas de PEG, que puede corresponder al fragmento de PEG resultante de la ruptura por el enlace ester más sodio o a cadenas de PEG que tienen una terminación distinta de azida (que se observan en el espectro de masas de la azida de PEG comercial).

IV. ANEXO 2: Datos de caracterización

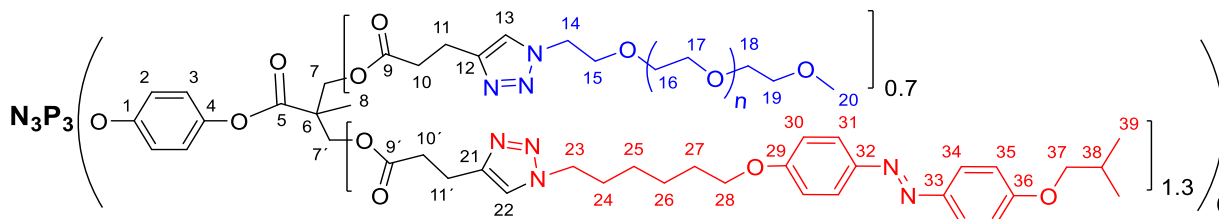
G0(Azo-iBuO)₂(PEG)₄



Análisis elemental calculado (%) para una azida-PEG monodispersa con $n=23$: $C_{314}H_{525}N_{25}O_{122}P_3$ (6694.55 g/mol): C 56.33%, H 7.90%, N 5.23%; encontrado: C 55.74%, H 7.74%, N 4.95%. IR (ATR): 2944 (w, sh), 2883 (s, br), 2855 (s, sh) $\nu(C-H)$; 1755 (m, br) $\nu(C=O)$; 1601 (w), 1580 (w) $\nu(N=N)$; 1499 (s) $\nu(arC-C)$; 1214 (m) 1179 (m, br), 1167 (m), 1144 (s) $\nu(PN)$; 1102 (vs, br) $\nu(P-OC) + PEG$; 1060 (s), 1033 (m) (PEG); 951 (s, br) $\delta(POC) + PEG$; 841 (vs) $\nu(C-N) + PEG$ cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 ("d", $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, 8H; H_{27} y H_{30}), 7.63, 7.57 (s, br, 4H; H_9), 7.39 (s, br, 2H; H_{18}), 7.07 - 6.88, 6.77 - 6.60 (m, 32H; H_2 y H_3 , H_{26} y H_{31}), 4.48 (t, br, 8H; H_{10}), 4.28 (t, br, 4H; H_{19}), 3.96 (t, br, 4H; H_{24}), 3.83 (t, br, 8H; H_{11}), 3.76 (d, br, $^3J_{H-H} = 6.2$ Hz, 4H; H_{33}), 3.62 (m, br, 376H; $H_{12}-H_{14}$), 3.54 (br, 8H; H_{15}), 3.36 (s, br, 12H; H_{16}), 3.11 (m, br, 12H; $H_{7,7'}$), 2.97 (m, br, 12H; $H_{6,6'}$), 2.09 (m, br, 2H; H_{34}), 1.89 (m, br, 4H; H_{20}), 1.75 (m, br, 4H; H_{23}), 1.48 (m, br, 4H; H_{22}), 1.36 (m, br, 4H; H_{21}), 1.03 (d, $^3J_{H-H} = 6.5$ Hz, 12H; H_{35}). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.25 (6C; $C_{5,5'}$), 161.43 (2C; C_{32}), 161.08 (2C; C_{25}), 147.71, 147.66, 147.10, 146.99 (16C; C_1 y C_4, C_{28} y C_{29}), 145.82 (6C; C_8 y C_{17}), 124.41 (8C; C_{27} y C_{30}), 122.67, 121.86 (24C; C_2 y C_3), 121.45 (6C; C_9 y C_{18}), 114.80, 114.74 (8C; C_{26} y C_{31}), 74.79 (2C; C_{33}), 72.06 (4C; C_{15}), 70.68 (188C; $C_{12}-C_{14}$), 69.66 (4C; C_{11}), 68.02 (2C; C_{24}), 59.15 (4C; C_{16}), 50.22 (6C; C_{10} y C_{19}), 33.84 (6C; $C_{6,6'}$), 30.34 (2C; C_{20}), 29.09 (2C; C_{23}), 28.40 (2C; C_{34}), 26.38 (2C; C_{21}), 25.64 (2C; C_{22}), 21.10 (6C; $C_{7,7'}$), 19.36 (4C; C_{35}). MALDI+ (ditranol): 3641 $[GO(Azo-iBuO)_6]^+$, 4364 $[G0(Azo-iBuO)_5(PEG_{1000})_1]^+$, 5893 $[G0(Azo-iBuO)_3(PEG_{1000})_3]^+$. Los iones con PEG tienen picos con una separación de 44 unidades, correspondientes a la unidad de repetición del PEG. Se observa un pico a $m/z = 1307$ con el mismo patrón que las señales derivadas de PEG, que puede corresponder al fragmento de PEG resultante de la ruptura por el enlace ester más sodio o a cadenas de PEG que tienen una terminación distinta de azida (que se observan en el espectro de masas de la azida de PEG comercial).

G1(alquino)₈(PEG)₄

Análisis elemental calculado (%) para una azida-PEG monodispersa con $n=23$: $C_{330}H_{539}N_{15}O_{142}P_3$ (7080.75 g/mol): C 55.97%, H 7.67%, N 2.97%; encontrado: C 55.21%, H 7.43%, N 2.72%. IR (ATR): 3260 (w, br) $\nu(\equiv C-H)$; 2944 (w, sh), 2875 (m, br), 2813 (w, sh) $\nu(C-H)$; 1741 (s, br) $\nu(C=O)$; 1497 (m) $\nu(arC-C)$; 1207 (m), 1167 (s, sh), 1147 (s, br) $\nu(PN)$; 1103 (vs, br) $\nu(P-OC)$ + PEG; 1061 (s), 1033 (m) (PEG); 952 (s, br) $\delta(POC)$ + PEG; 841 (m) (PEG) cm^{-1} . ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 6.31 - 6.03 (m). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (s, br, 4H; H_{13}), 7.00 - 6.91 (m, 24H; H_2 y H_3), 4.46 - 4.28 (m, 32H; $H_{7,7'}$ y H_{14}), 3.83 (br, 8H; H_{15}), 3.72 - 3.59 (m, 376H; $H_{16}-H_{18}$), 3.55 - 3.53 (m, 8H; H_{19}), 3.37 (s, 12H; H_{20}), 3.00 (m, br, 8H; H_{11}), 2.77 (m, br, 8H; H_{10}), 2.57 (t, $^3J_{H-H} = 7.0$ Hz, 16H; $H_{10'}$), 2.48 (td, $^3J_{H-H} = 7.0$, $^4J_{H-H} = 2.3$ Hz, 16H; $H_{11'}$), 1.96 (t, $^4J_{H-H} = 2.3$ Hz, 8H; H_{22}), 1.42, 1.39, 1.35 (s, 18H; H_8). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 172.21 (6C; C_5), 171.25 (12C; $C_{9,9'}$), 148.18, 147.48 (12C; C_1 y C_4), 122.55, 122.01 (24C; C_2 y C_3), 82.36 (8C; C_{21}), 72.10 (4C; C_{19}), 70.73 (188; $C_{16}-C_{18}$), 70 (8C; C_{22} , identificado por HSQC con $J = 250$ Hz), 69.53 (4C; C_{15}), 65.50 (12C; $C_{7,7'}$), 59.17 (C_{20}), 50 (4C; C_{14} , identificado por HSQC), 46.86 (6C; C_6), 33.50, 33.36 (12C; $C_{10,10'}$), 21 (4C; C_{11} , identificado por HSQC), 17.97 (6C; C_8), 14.49 (8C; $C_{11'}$). MALDI + (ditranol): 2449 $[G1(alquino)_{12}]^+$, 3614 $[G1(alquino)_{11}(PEG_{1000})_1]^+$, 4789 $[G1(alquino)_{10}(PEG_{1000})_2]^+$, 5877 $[G1(alquino)_9(PEG_{1000})_3]^+$, 7148 $[G1(alquino)_8(PEG_{1000})_4]^+$, 8323 $[G1(alquino)_7(PEG_{1000})_5]^+$, 9484 $[G1(alquino)_6(PEG_{1000})_6]^+$, 15167 $[G1(alquino)_1(PEG_{1000})_{11}]^+$, 15836 $[G1(PEG_{1000})_{12}]^+$. Los iones con PEG tienen picos con una separación de 44 unidades, correspondientes a la unidad de repetición del PEG.

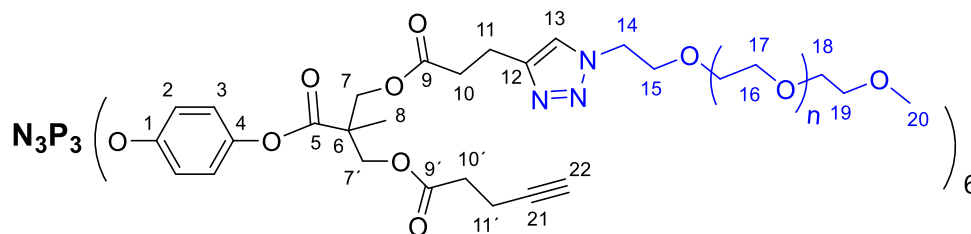
G1(AZO-iBuO)₈(PEG)₄

Análisis elemental calculado (%) para una azida-PEG monodispersa con $n=23$: $C_{482}H_{771}N_{55}O_{158}P_3$ (9956.49 g/mol): C 58.14%, H 7.80%, N 7.74%; encontrado: C 58.06%, H 7.82%, N 7.29%. IR (ATR): 2934 (w, sh), 2874 (m, br), 2813 (w, sh) $\nu(C-H)$; 1739 (m, br) $\nu(C=O)$; 1600 (m), 1581 (m) $\nu(N=N)$; 1498 (m) $\nu(arC-C)$; 1170 (m, sh), 1146 (s) $\nu(PN)$; 1103 (vs, br) $\nu(P-OC)$ + PEG; 1060 (s), 1028 (s) (PEG); 953 (s, br) $\delta(POC)$ + PEG; 840 (vs) $\nu(C-N)$ + PEG cm^{-1} . ^{31}P NMR (162 MHz,

IV. ANEXO 2: Datos de caracterización

CDCl₃) δ 9.94 – 8.54 (m). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (“d”, ³J_{H-H} = 8.3, 32H; H₃₁ y H₃₄), 7.53, 7.50 (s, br, 4H; H₁₃), 7.34, 7.30 (s, br, 8H; H₂₂), 7.08 - 6.91, 6.84 - 6.66 (m, 56H; H₂, H₃, H₃₀ y H₃₅), 4.45 (t, br, 8H; H₁₄), 4.34 y 4.27 (m, sistema de spin AA'BB', ²J_{H-H} = 10.8 Hz, 24H; H_{7,7'}), 4.22 (t, br, 16H; H₂₃), 3.94 (t, br, 16H; H₂₈), 3.82 (t, br, 8H; H₁₅), 3.76 (d, ³J_{H-H} = 6.0 Hz, 16H; H₃₇), 3.63 - 3.58 (m, 376H; H₁₆-H₁₈), 3.55 - 3.54 (m, 8H; H₁₉), 3.37 (s, 12H; H₂₀), 2.98 (m, br, 24H; H_{10,10'}), 2.73 (m, br, 24H; H_{11,11'}), 2.09 (m, 8H; H₃₈), 1.84 (m, br, 16H; H₂₄), 1.73 (m, br, 16H; H₂₇), 1.46 (m, br, 16H; H₂₆), 1.33 - 1.24 (m, 34H; H₈ y H₂₅), 1.02 (d, ³J_{H-H} = 6.3 Hz, 48H; H₃₉). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.18 (12C; C_{9,9'}), 171.36 (6C; C₅), 161.41, 161.07 (16C; C₂₉ y C₃₆), 148.12, 147.39, 147.06, 146.97 (28C; C₁, C₄, C₃₂ y C₃₃), 146.02, 145.89 (12C; C₁₂ y C₂₁), 124.38 (32C; C₃₁ y C₃₄), 122.57, 122.41 (24C; C₂ y C₃), 121.93 (4C; C₁₃), 121.24 (8C; C₂₂), 114.78, 114.72 (32C; C₃₀ y C₃₅), 74.76 (8C; C₃₇), 72.03 (4C; C₁₉), 70.66 (188C; C₁₆-C₁₈), 69.61 (4C; C₁₅), 68.03 (8C; C₂₈), 65.19 (12C; C_{7,7'}), 59.11 (4C; C₂₀), 50.13 (12C; C₁₄ y C₂₃), 46.80 (6C; C₆), 33.49 (12C; C_{11,11'}), 30.25 (8C; C₂₄), 29.07 (8C; C₂₇), 28.37 (8C; C₃₈), 26.35 (8C; C₂₅), 25.59 (8C; C₂₆), 21.00 (12C; C_{10,10'}), 19.32 (8C; C₃₉), 17.84 (6C; C₈).

G1(alquino)₆(PEG)₆

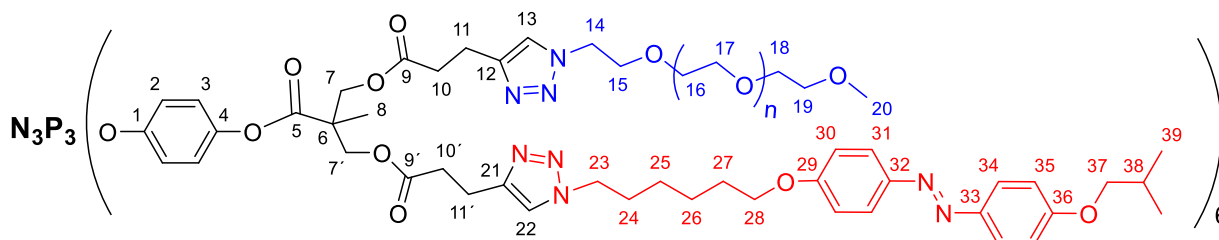


Análisis elemental calculado (%) para una azida-PEG monodispersa con n=23: C₄₃₂H₇₄₅N₂₁O₁₉₂P₃ (9397.49 g/mol): C 55.21%, H 7.99%, N 3.13%; encontrado: C 54.45 %, H 7.87%, 3.03 %N. IR (ATR): 3246 (w, br) ν (\equiv C-H); 2939 (w, sh), 2882 (m, br), 2813 (w, sh) ν (C-H); 1742 (m, br) ν (C=O); 1497 (m) ν (arC-C); 1204 (m), 1167 (m, sh), 1146 (s, br) ν (PN); 1106 (vs, br) ν (P-OC) + PEG; 1061 (s), 1031 (m) (PEG); 953 (s, br) δ (POC) + PEG; 841 (m) (PEG) cm⁻¹. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 8.74 - 8.55 (m). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, br, 6H; H₁₃), 7.08 - 6.88 (m, 24H; H₂ y H₃), 4.46 - 4.27 (m, 24H; H_{7,7'} y H₁₄), 3.82 (t, ³J_{H-H} = 5.0Hz, 12H; H₁₅), 3.66 - 3.58 (m, 564H; H₁₆-H₁₈), 3.55 - 3.53 (m, 12H; H₁₉), 3.37 (s, 18H; H₂₀), 3.00 (t, br, 12H; H₁₁), 2.76 (t, br, 12H; H₁₀), 2.57 (t, ³J_{H-H} = 6.9Hz, 12H; H_{10'}), 2.48 (td, ³J_{H-H} = 6.9, ⁴J_{H-H} = 2.6Hz, 12H; H_{11'}), 1.96 (t, ⁴J_{H-H} = 2.6Hz, 6H; H₂₂), 1.41, 1.38, 1.34 (s, 18H; H₈). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.24 (6C; C₅), 171.26 (12C; C_{9,9'}), 148.19, 147.47 (12C; C₁ y C₄), 122.55, 122.00 (30C; C₂, C₃ y C₁₃), 82.51 (6C; C₂₁, identificado por HMBC), 72.08 (6C; C₁₉) 70.70 (282C; C₁₆-C₁₈), 69.61, 69.52 (12C; C₁₅ y C₂₂), 65.48 (12C; C_{7,7'}), 59.15 (6C; C₂₀), 50.23 (6C; C₁₄), 46.84 (6C; C₆), 33.50, 33.34 (12C; C_{10,10'}), 21.01 (6C; C₁₁), 17.94 (6C; C₈), 14.46 (6C; C_{11'}). MALDI + (ditranol): 2449 [G1(alquino)₁₂]⁺, 3635 [G1(alquino)₁₁(PEG₁₀₀₀)₁]⁺, 4772 [G1(alquino)₁₀(PEG₁₀₀₀)₂]⁺, 5928

IV. ANEXO 2: Datos de caracterización

[G1(alquino)₉(PEG₁₀₀₀)₃]⁺, 7102 [G1(alquino)₈(PEG₁₀₀₀)₄]⁺, 8171 [G1(alquino)₇(PEG₁₀₀₀)₅]⁺, 9379 [G1(alquino)₆(PEG₁₀₀₀)₆]⁺, 10531 [G1(alquino)₅(PEG₁₀₀₀)₇]⁺, 11606 [G1(alquino)₄(PEG₁₀₀₀)₈]⁺, 12877 [G1(alquino)₃(PEG₁₀₀₀)₉]⁺, 13728 [G1(alquino)₂(PEG₁₀₀₀)₁₀]⁺, 14976 [G1(alquino)₁(PEG₁₀₀₀)₁₁]⁺. Los iones con PEG tienen picos con una separación de 44 unidades, correspondientes a la unidad de repetición del PEG.

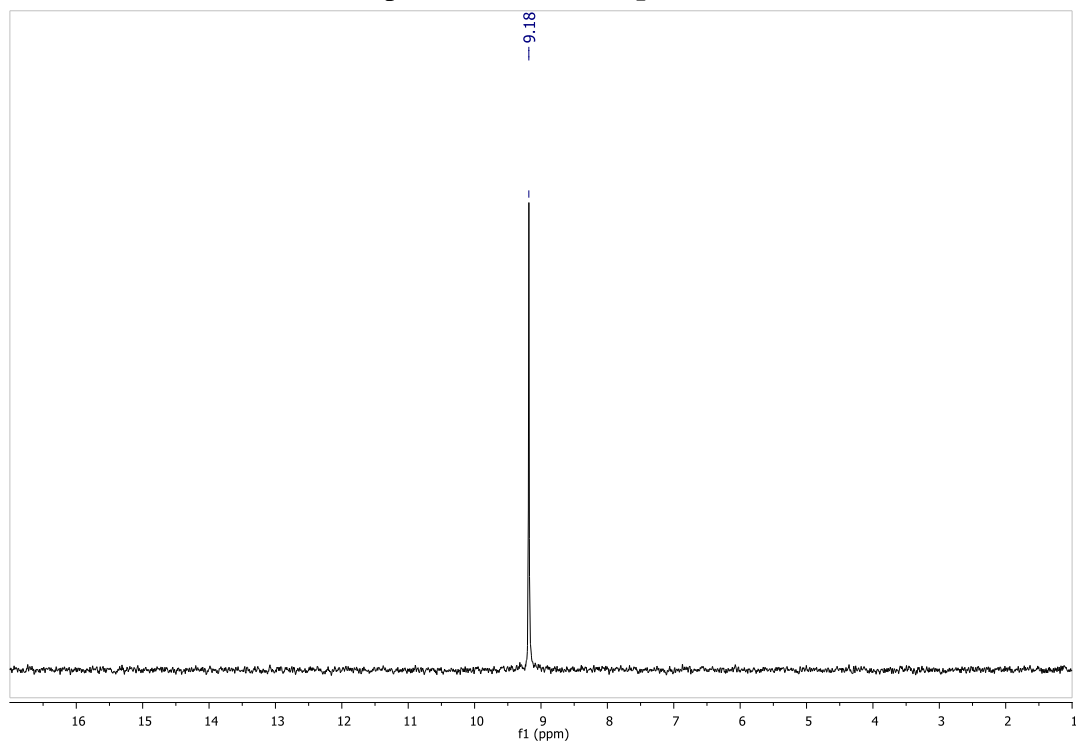
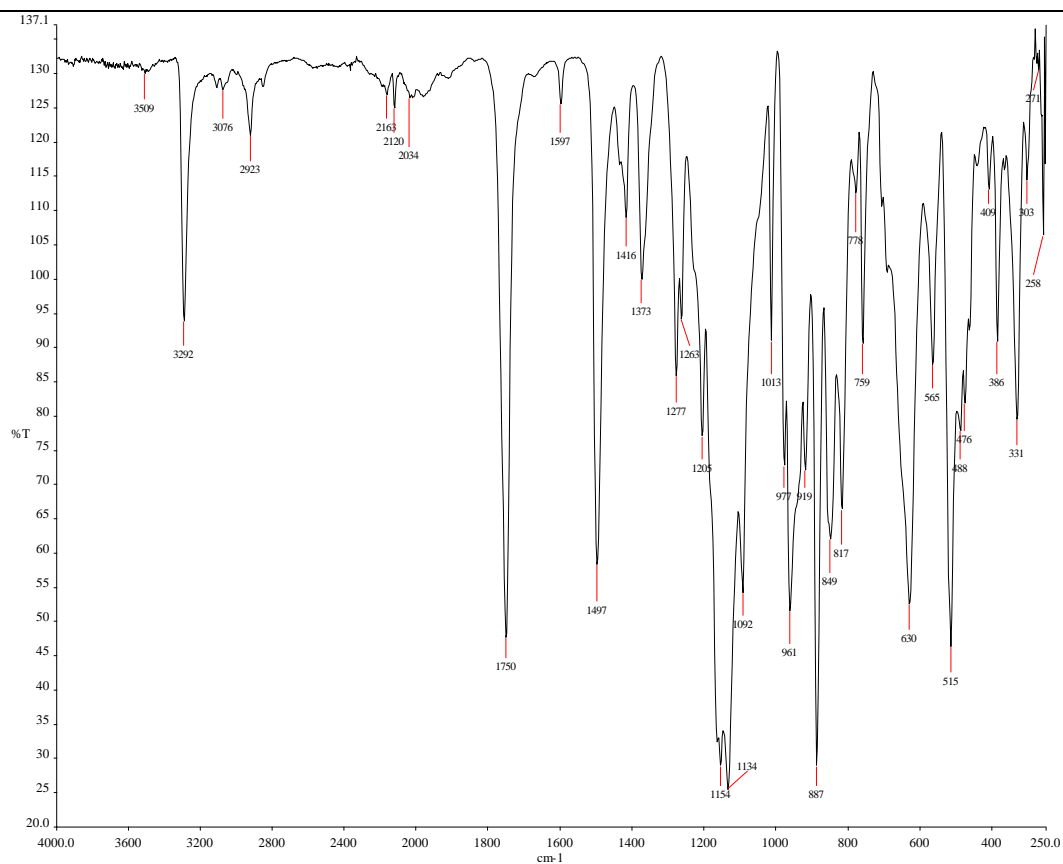
G1(AZO-iBuO)₆(PEG)₆



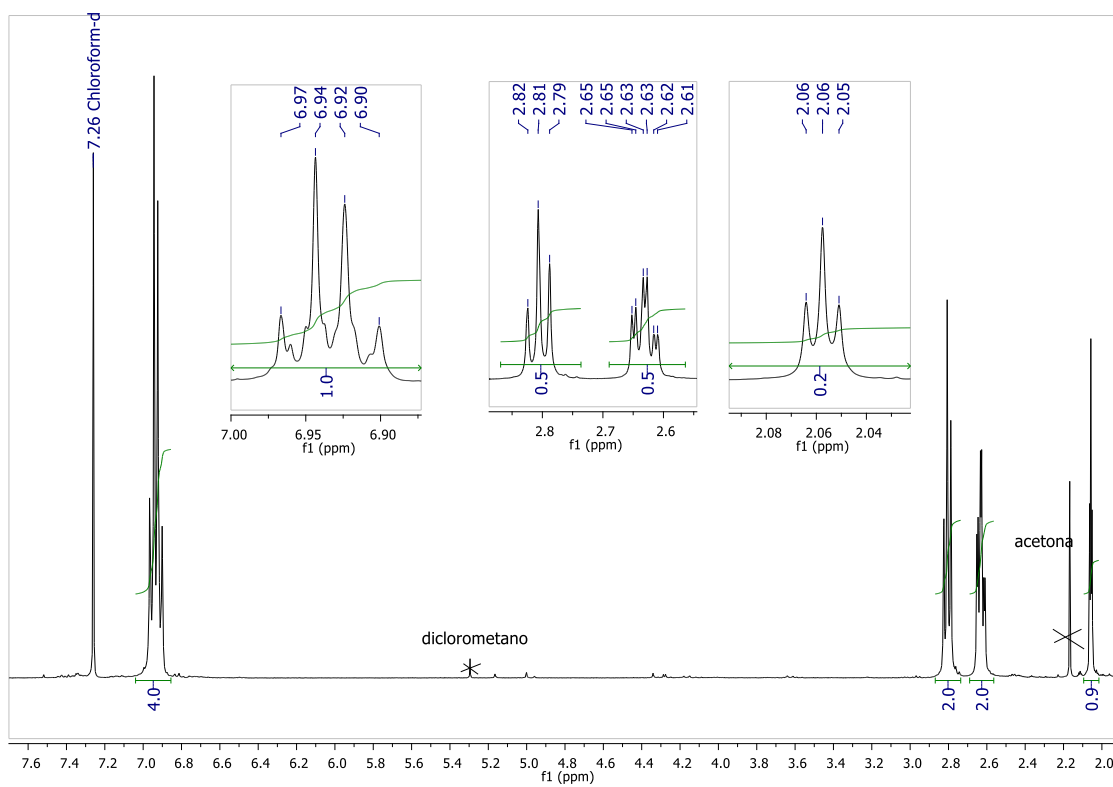
Análisis elemental calculado (%) para una azida-PEG monodispersa con n=23: C₅₄₆H₉₁₉N₅₁O₂₀₄P₃ (11554.29 g/mol): C 56.75%, H 8.02%, N 6.18%; encontrado: C 55.82%, H 7.88%, N 5.77%. IR (ATR): 2944 (w, sh), 2882 (m, br), 2809 (w, sh) ν (C-H); 1740 (m, br) ν (C=O); 1600 (w), 1581 (w) ν (N=N); 1498 (m) ν (arC-C); 1165 (m, sh), 1146 (s) ν (PN); 1102 (vs, br) ν (P-OC) + PEG; 1060 (s), 1028 (s) (PEG); 953 (s, br) δ (POC) + PEG; 841 (vs) ν (C-N) + PEG cm⁻¹. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 9.30 - 9.09 (m), 8.73 - 8.53 (m). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82, 7.81 ("d", ³J_{H-H} = 8.8 Hz, 24H; H₃₁ y H₃₄), 7.52 - 7.49 (s, br, 6H; H₁₃), 7.31 - 7.29 (s, br, 6H; H₂₂), 7.06 - 6.90, 6.84 - 6.64 (m, 48H; H₂, H₃, H₃₀ y H₃₅), 4.44 (t, ³J_{H-H} = 5.0 Hz, 12H; H₁₄), 4.33 y 4.27 (m, sistema de spin AA'BB', ²J_{H-H} = 10.8 Hz, 24H; H_{7,7'}), 4.21 (t, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, 12H; H₂₃), 3.93 (t, ³J_{H-H} = 6.0 Hz, 12H; H₂₈), 3.82 - 3.79 (m, 12H; H₁₅), 3.75 (d, ³J_{H-H} = 6.3 Hz, 12H; H₃₇), 3.64 - 3.57 (m, 564H; H₁₆-H₁₈), 3.54 - 3.52 (m, 12H; H₁₉), 3.36 (s, 18H; H₂₀), 2.97 (m, 24H; H_{10,10'}), 2.74 (m, 24H; H_{11,11'}), 2.08 (m, 6H; H₃₈), 1.83 (m, 12H; H₂₄), 1.73 (m, 12H; H₂₇), 1.45 (m, 12H; H₂₆), 1.34 - 1.23 (m, 30H; H₈ y H₂₅), 1.01 (d, ³J_{H-H} = 6.6 Hz, 36H; H₃₉). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.22 (12C; C_{9,9'}), 171.38 (6C; C₅), 161.44, 161.11 (12C; C₂₉ y C₃₆), 147.44, 147.41, 147.09, 147.00 (24C; C₁, C₄, C₃₂ y C₃₃), 146.03, 145.90 (12C; C₁₂ y C₂₁), 124.41 (24C; C₃₁ y C₃₄), 122.59, 122.39 (24C; C₂ y C₃), 121.95 (6C; C₁₃), 121.25 (6C; C₂₂), 114.81, 114.75 (24C; C₃₀ y C₃₅), 74.79 (6C; C₃₇), 72.06 (6C; C₁₉), 70.69 (282; C₁₆-C₁₈), 69.63 (6C; C₁₅), 68.06 (6C; C₂₈), 65.20 (12C; C_{7,7'}), 59.14 (6C; C₂₀), 50.14 (12C; C₁₄ y C₂₃), 46.83 (6C; C₆), 33.51 (12C; C_{11,11'}), 30.28 (6C; C₂₄), 29.10 (6C; C₂₇), 28.39 (6C; C₃₈), 26.38 (6C; C₂₅), 25.62 (6C; C₂₆), 21.02 (12C; C_{10,10'}), 19.35 (12C; C₃₉), 17.87 (6C; C₈).

IV. ANEXO 3: ESPECTROS DE LOS COMPUESTOS PREPARADOS

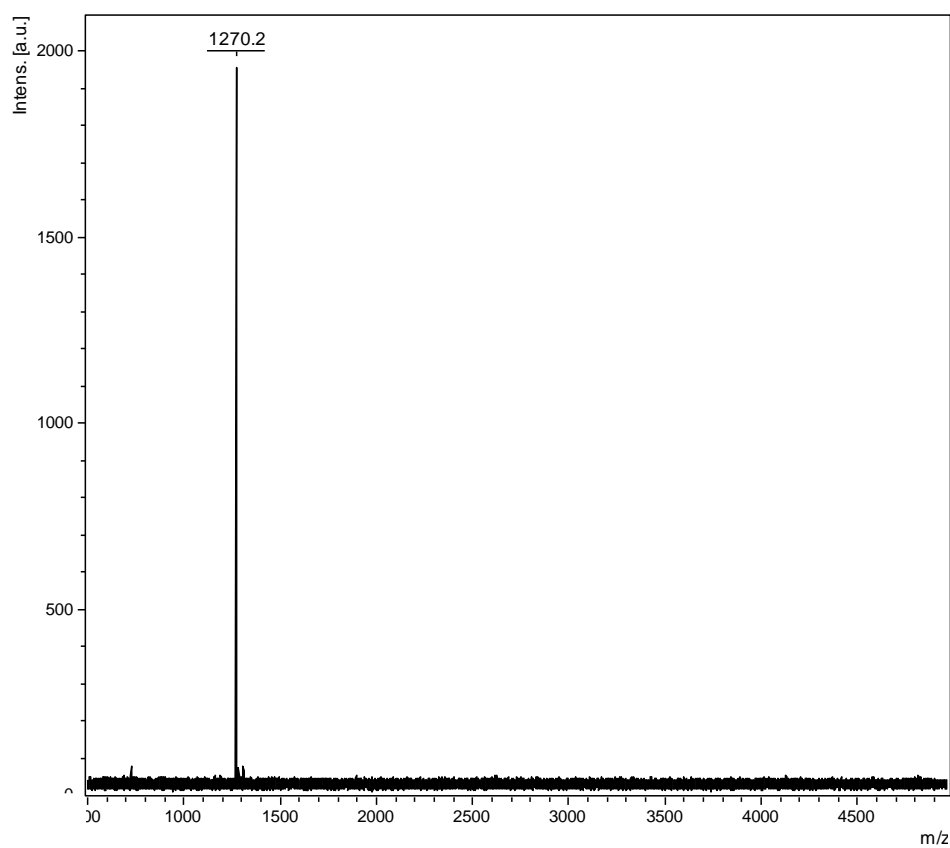
DATOS DEL TRÍMERO G0(alquino)₆



IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

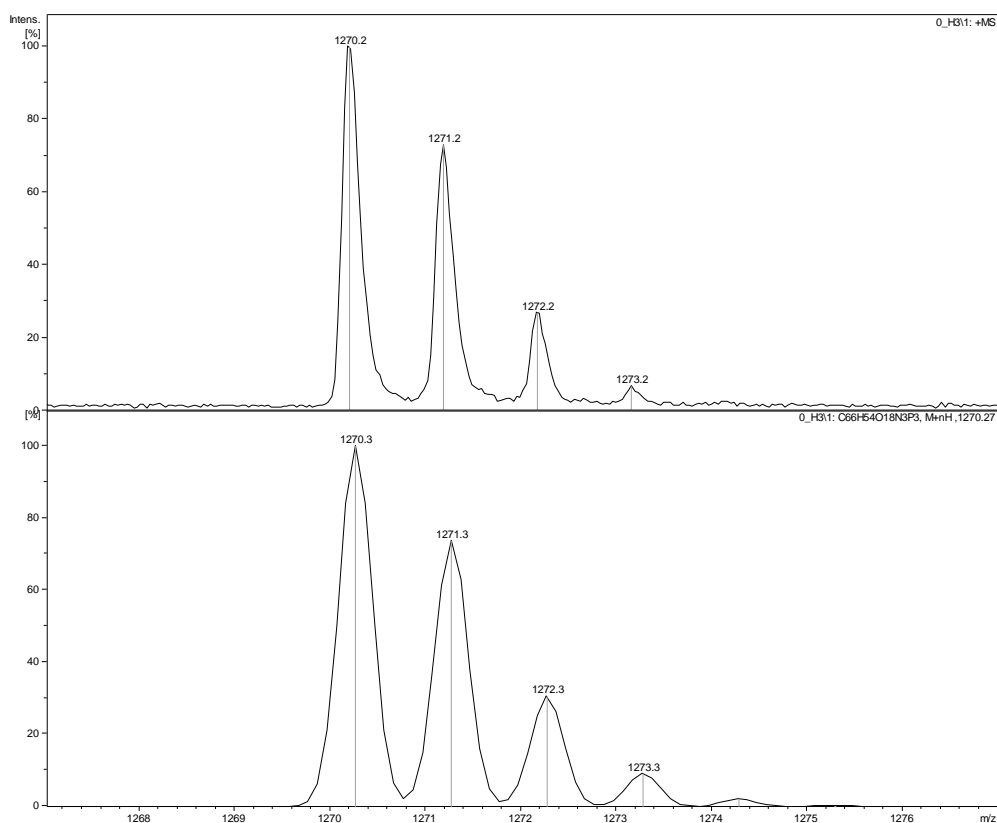


Espectro RMN de ^1H de $\text{G0}(\text{alquino})_6$ en (CDCl_3)



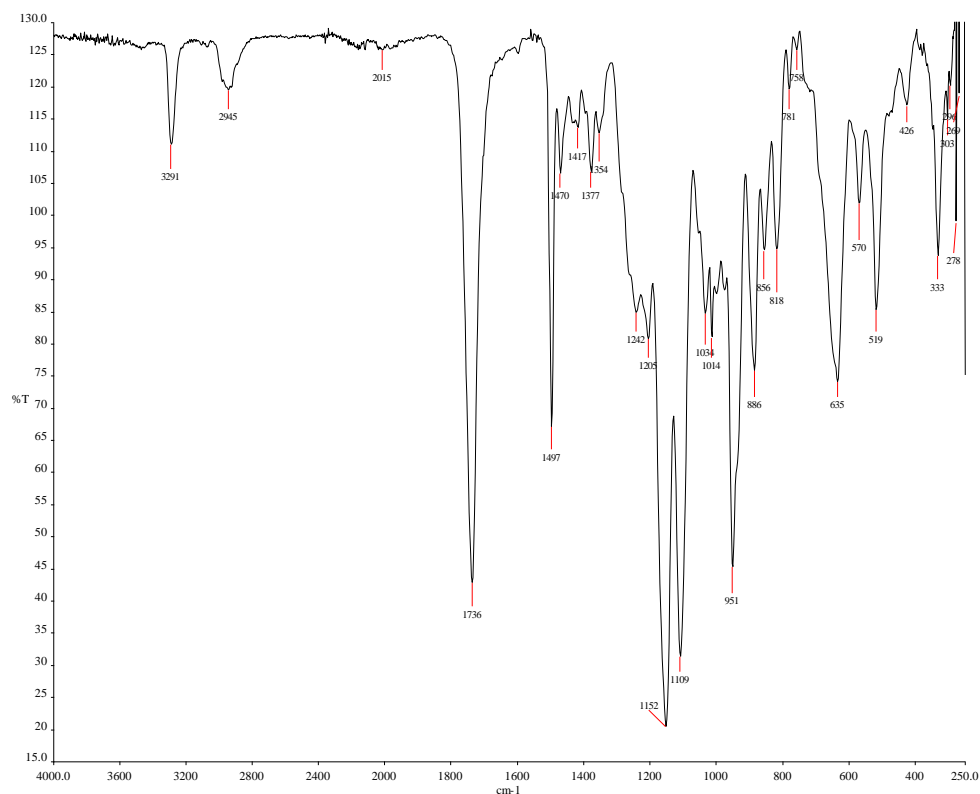
Espectro de masas MALDI+ de $\text{G0}(\text{alquino})_6$

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



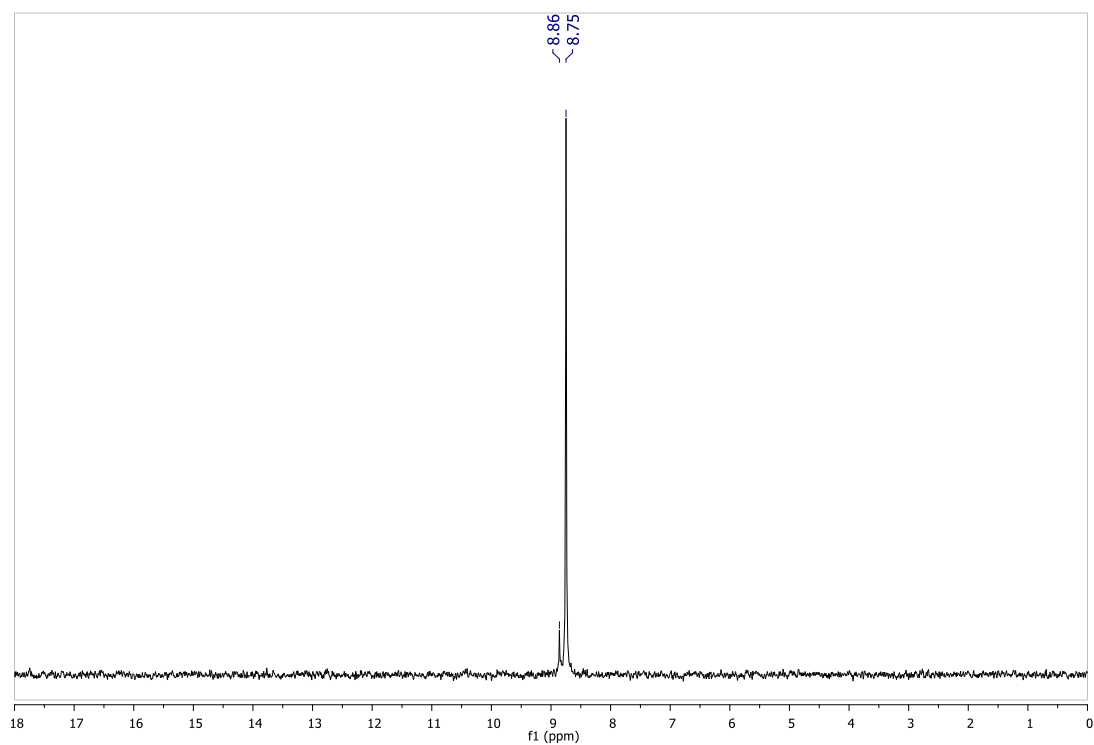
Espectro de masas MALDI+ de **G0(alquino)₆** Distribución isotópica experimental y teórica del ion $[M+H]^+$

DATOS DEL DENDRÍMERO G1(alquino)₁₂

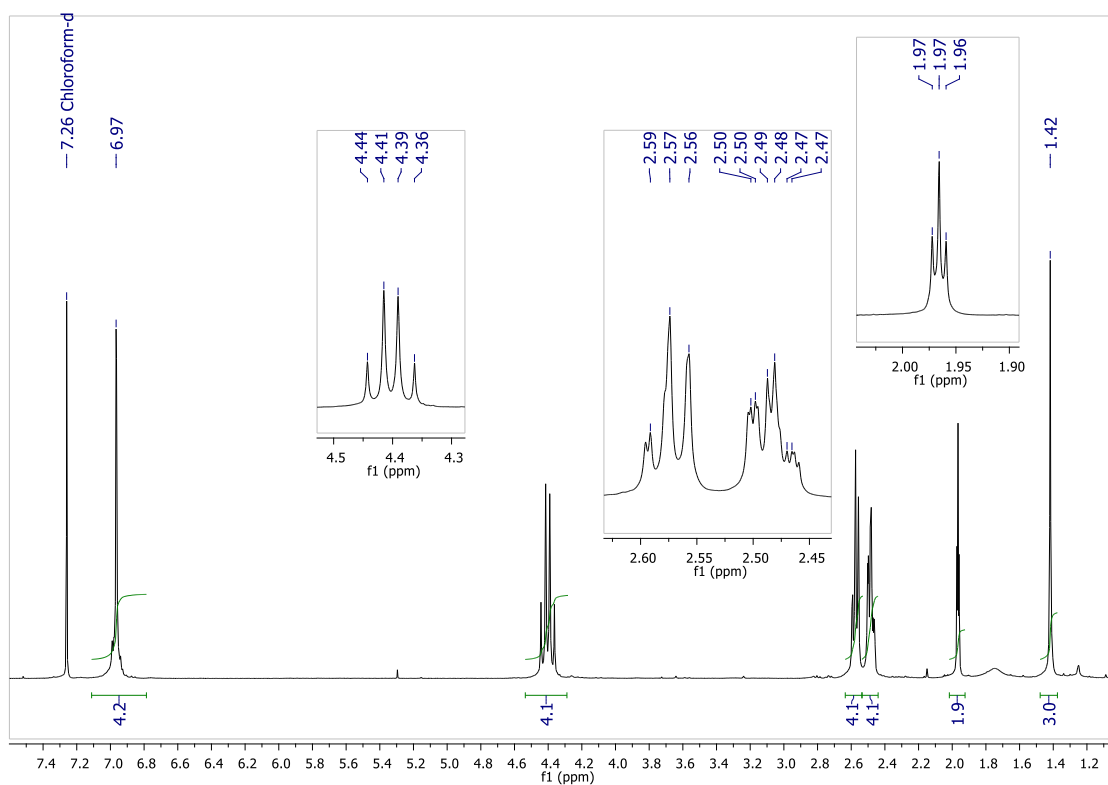


Espectro IR de **G1(alquino)₁₂**

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

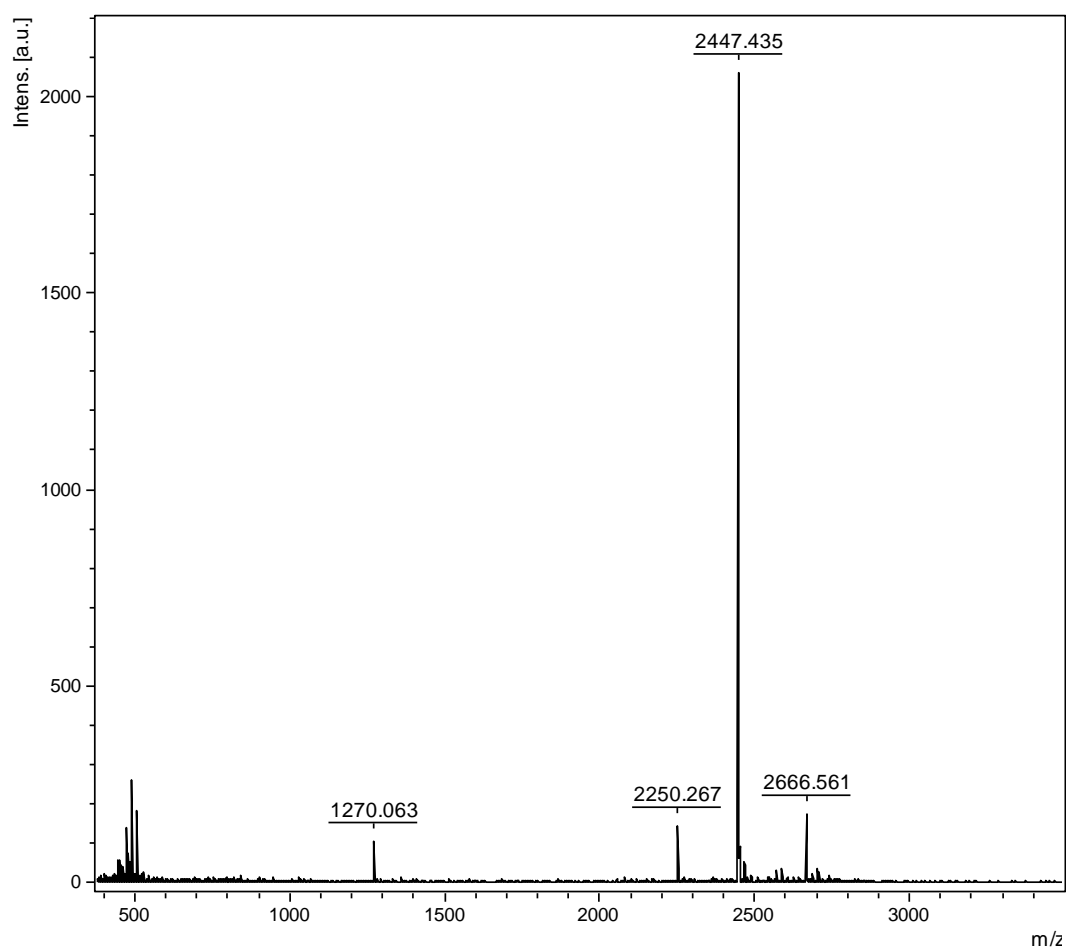


Espectro RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **G1(alquino)₁₂** en CDCl₃

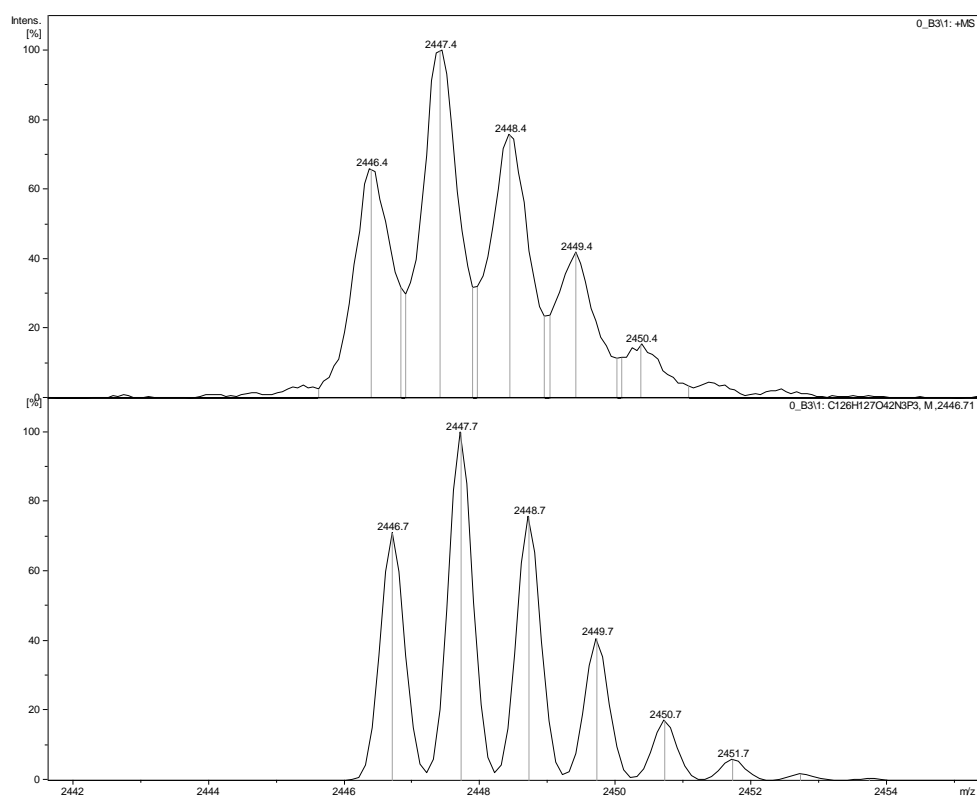


Espectro RMN de ^1H de **G1(alquino)₁₂** en CDCl₃

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



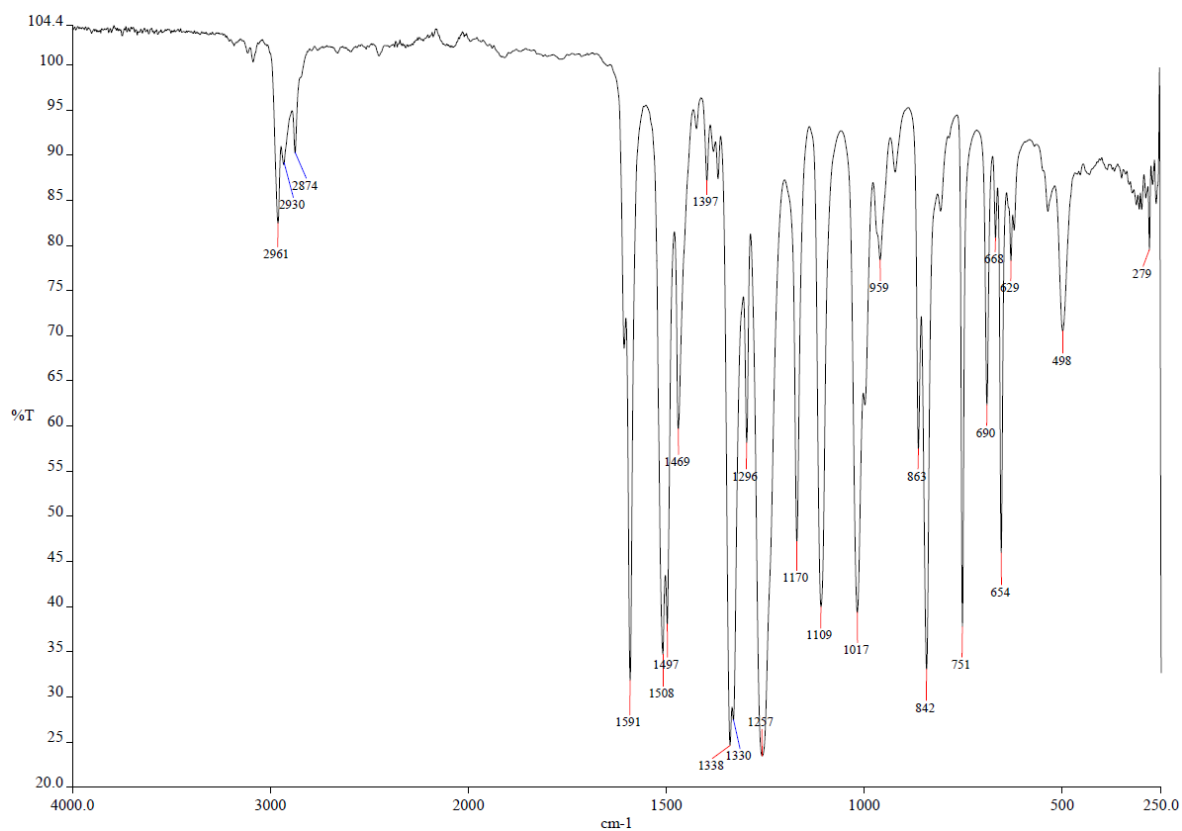
Espectro de masas MALDI+ de **G1(alquino)₁₂**



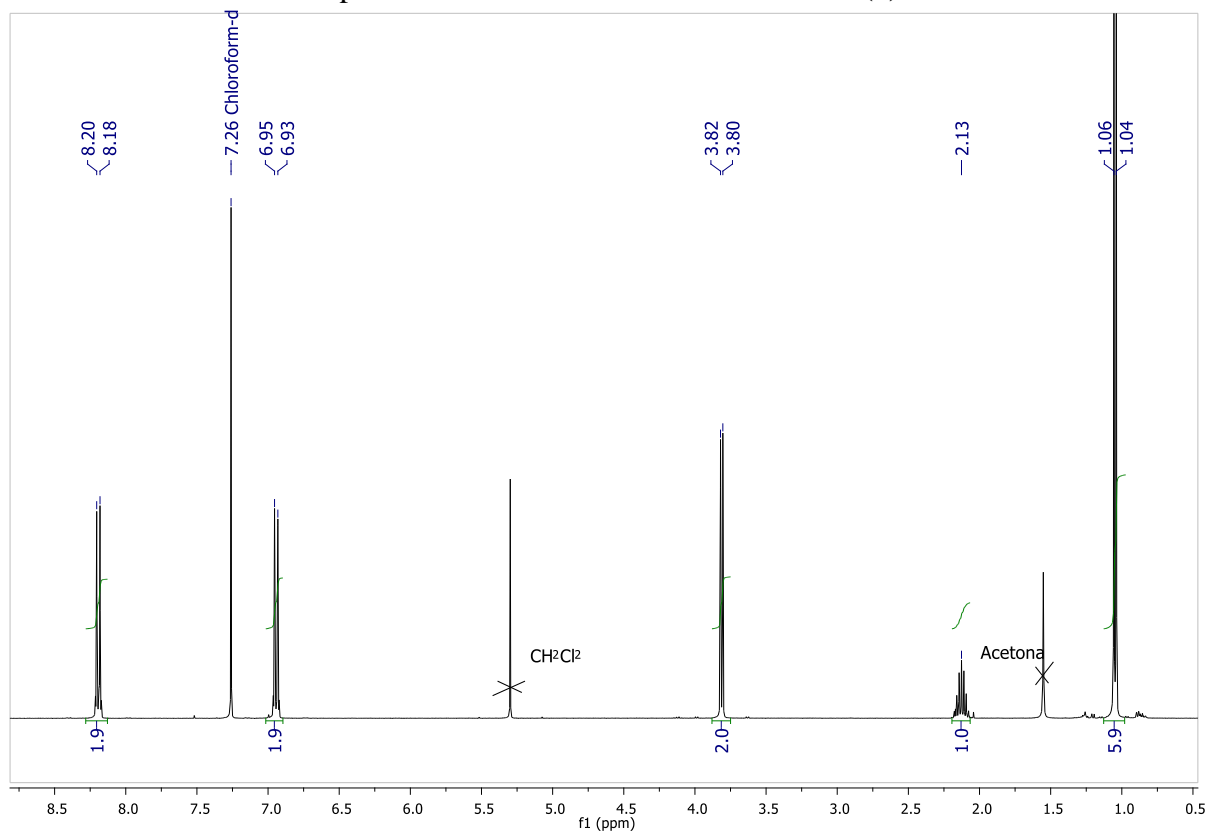
Espectro de masas MALDI+ de **G1(alquino)₁₂**. Distribución isotópica experimental y teórica del ion $[M+H]^+$

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

DATOS DEL 4-isobutiloxinitrobenceno (1)

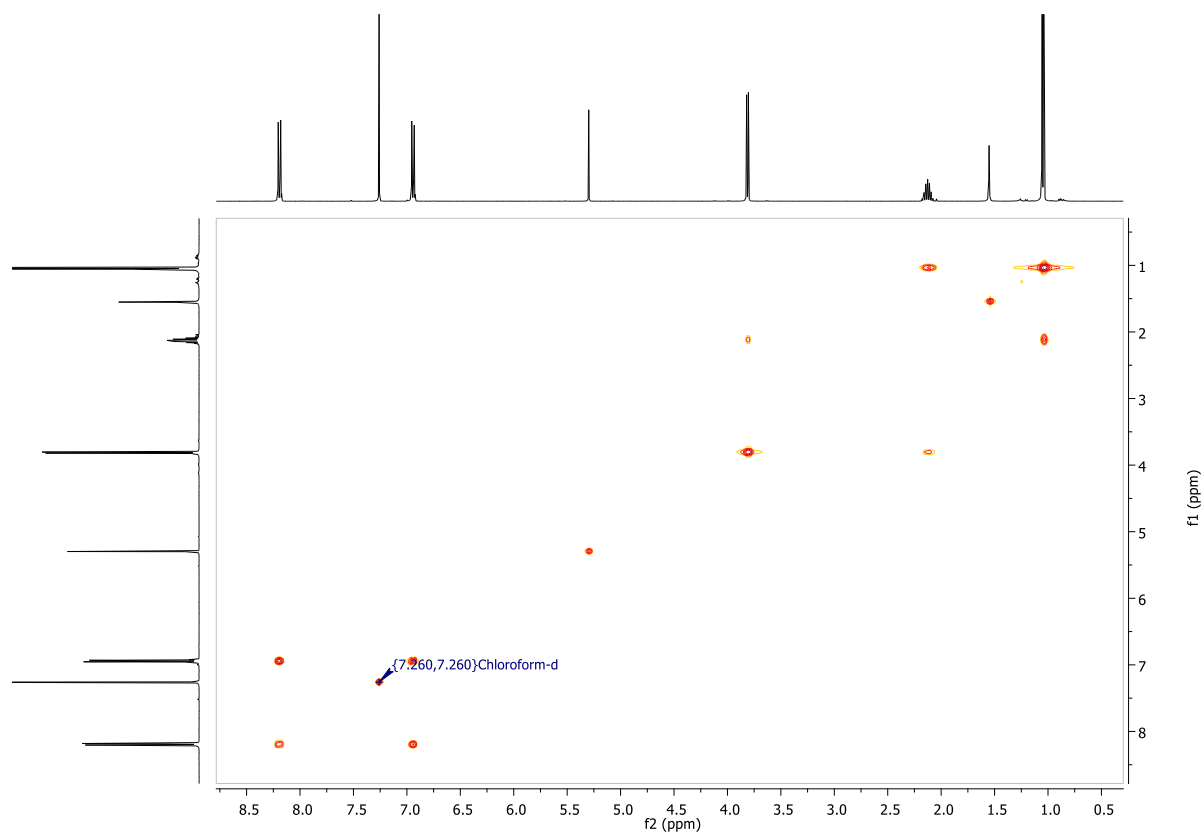


Espectro IR de 4-isobutiloxinitrobenceno (1)

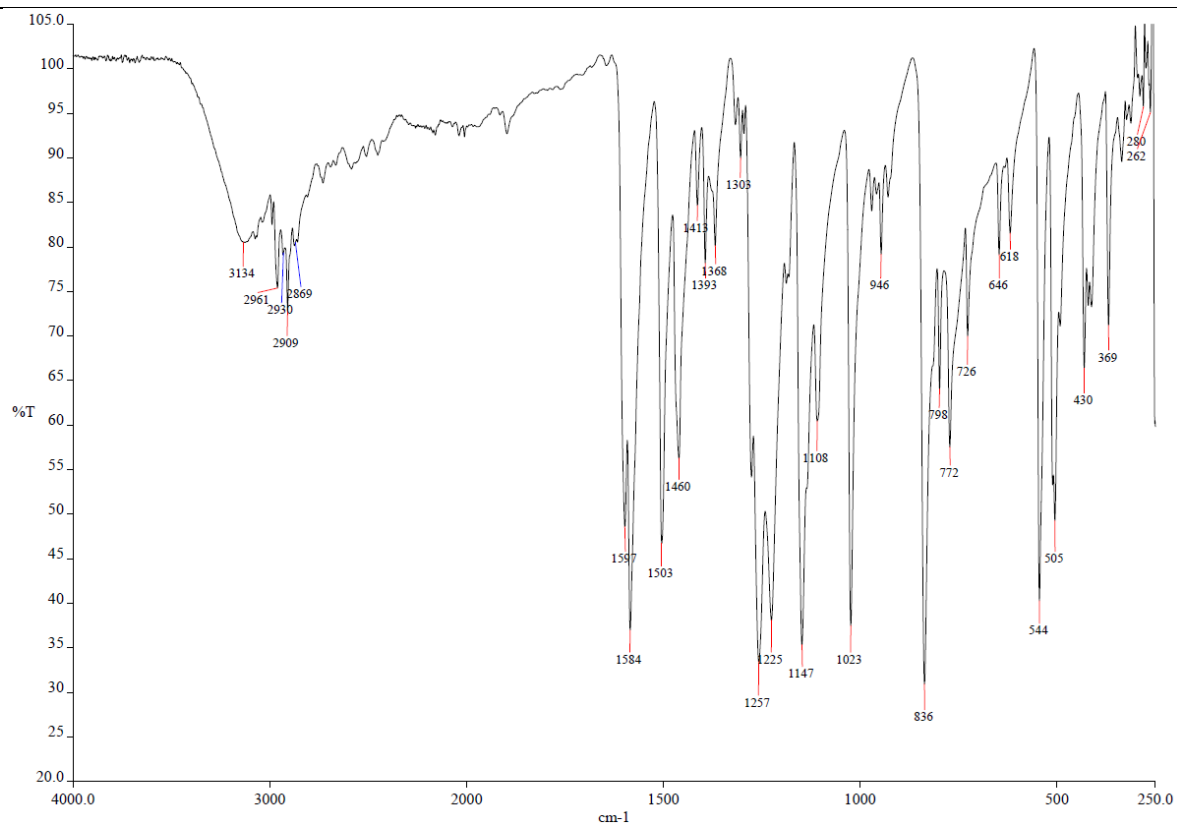


Espectro RMN de ¹H de 4-isobutiloxinitrobenceno (1) en CDCl₃

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

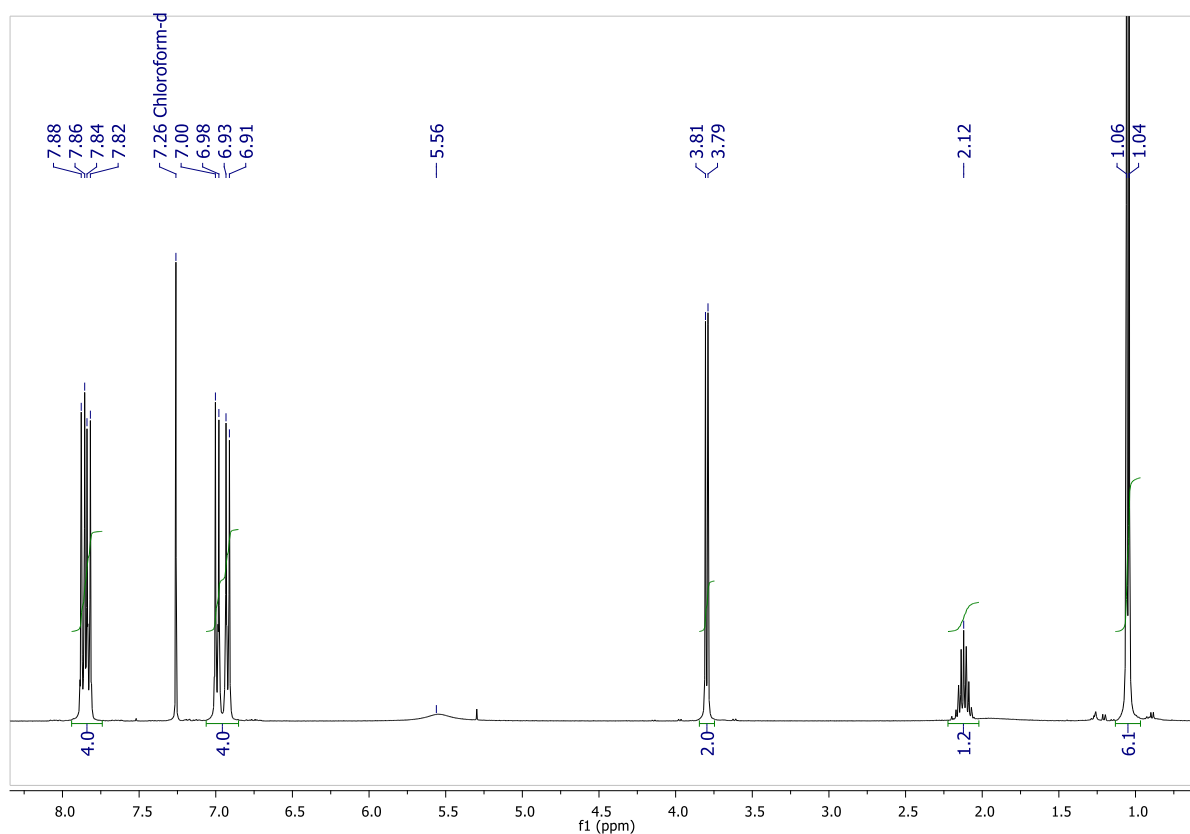


DATOS DEL 4-isobutiloxi-4'-hidroxiazobenceno (3)

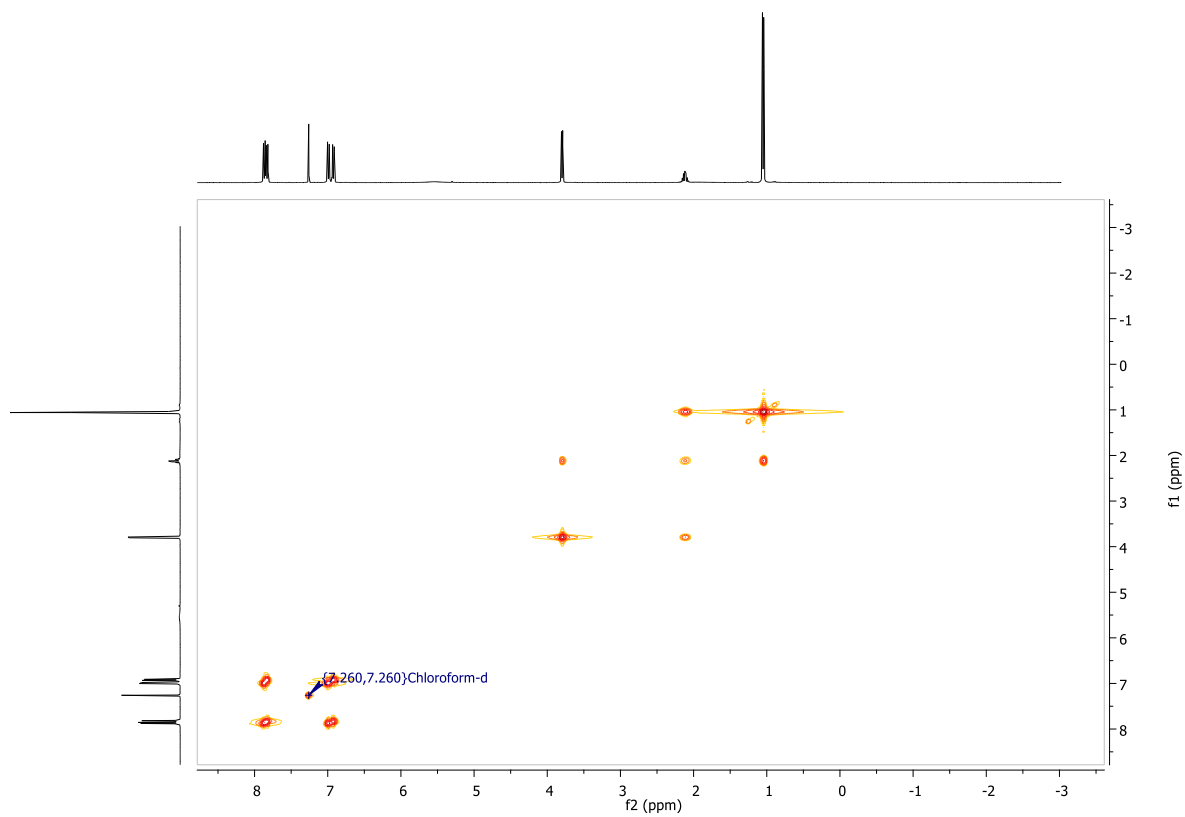


Espectro IR de **4-isobutiloxi-4'-hidroxiazobenceno (3)**

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



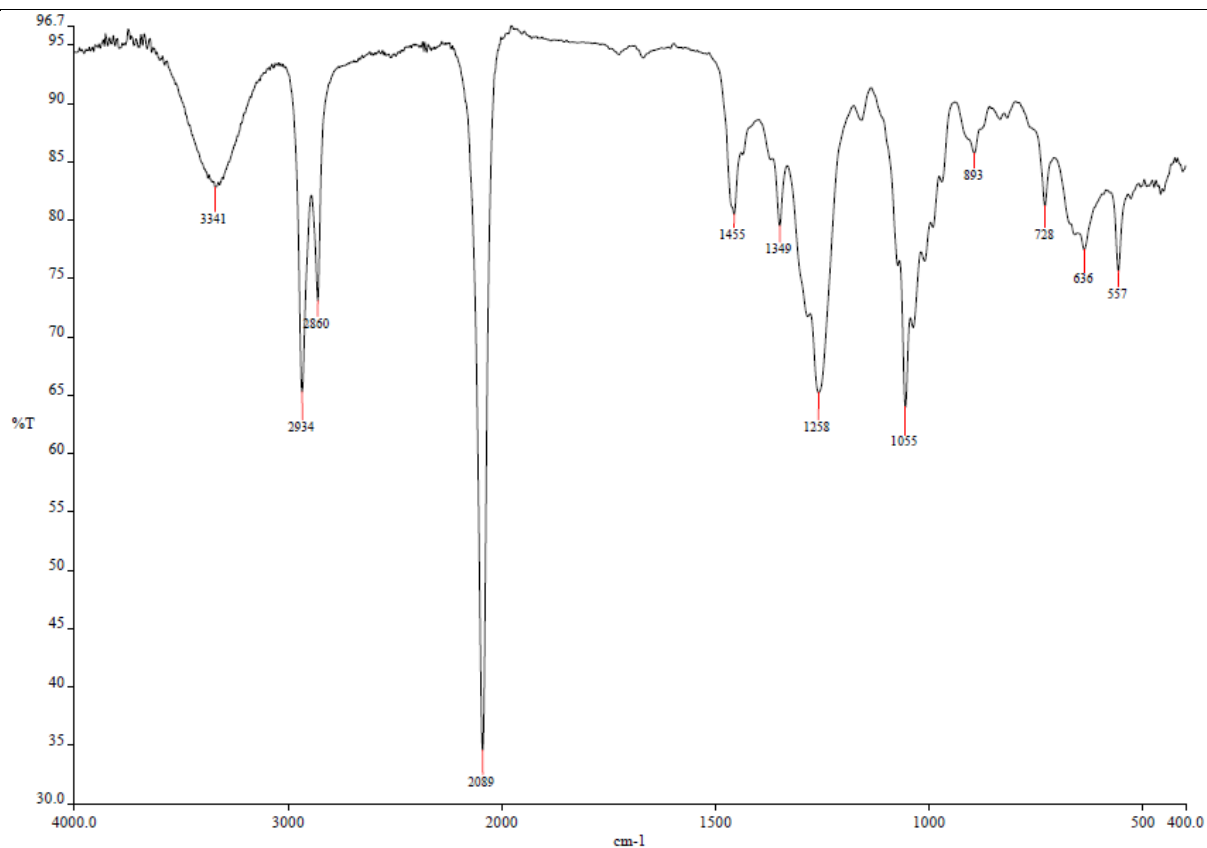
Espectro RMN de ^1H de **4-isobutiloxi-4'-hidroxiazobenceno (3)** en CDCl_3



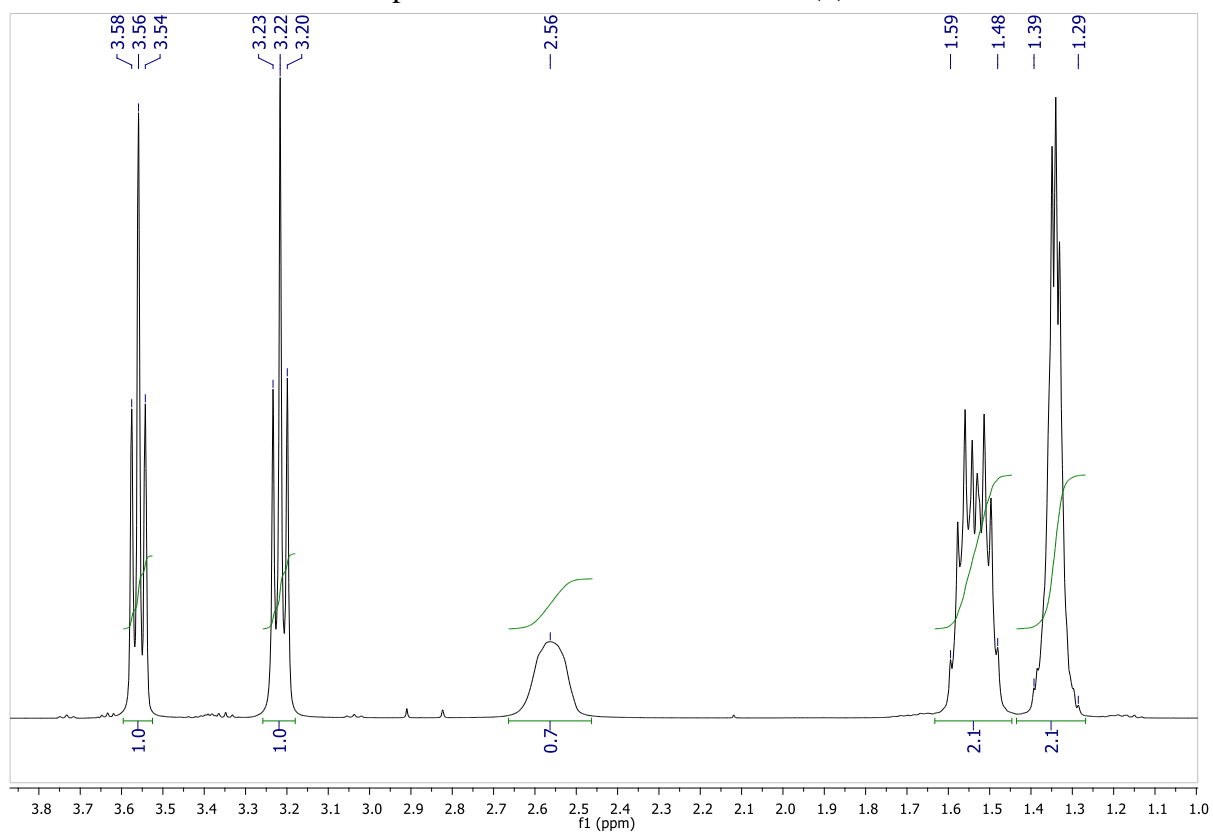
Espectro COSY ^1H - ^1H de **4-isobutiloxi-4'-hidroxiazobenceno (3)** en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

DATOS DEL 6-azido-1-hexanol (4)

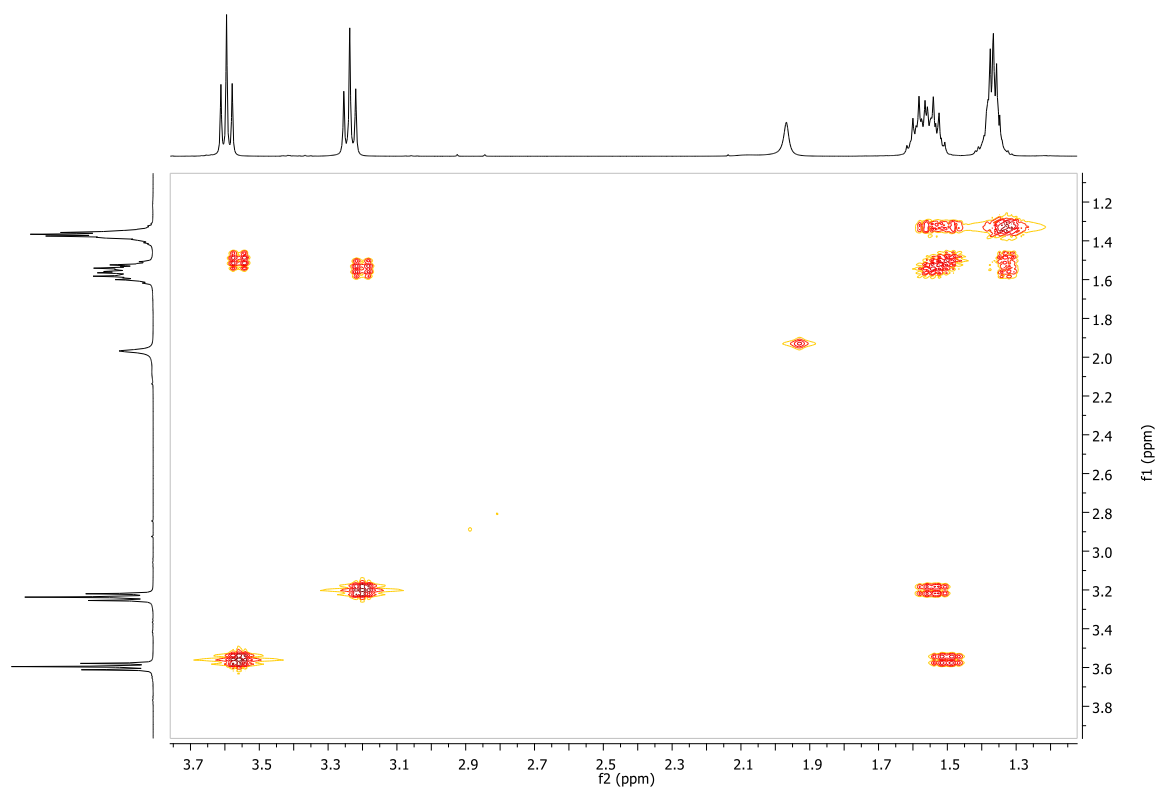


Espectro IR de 6-azido-1-hexanol (4)

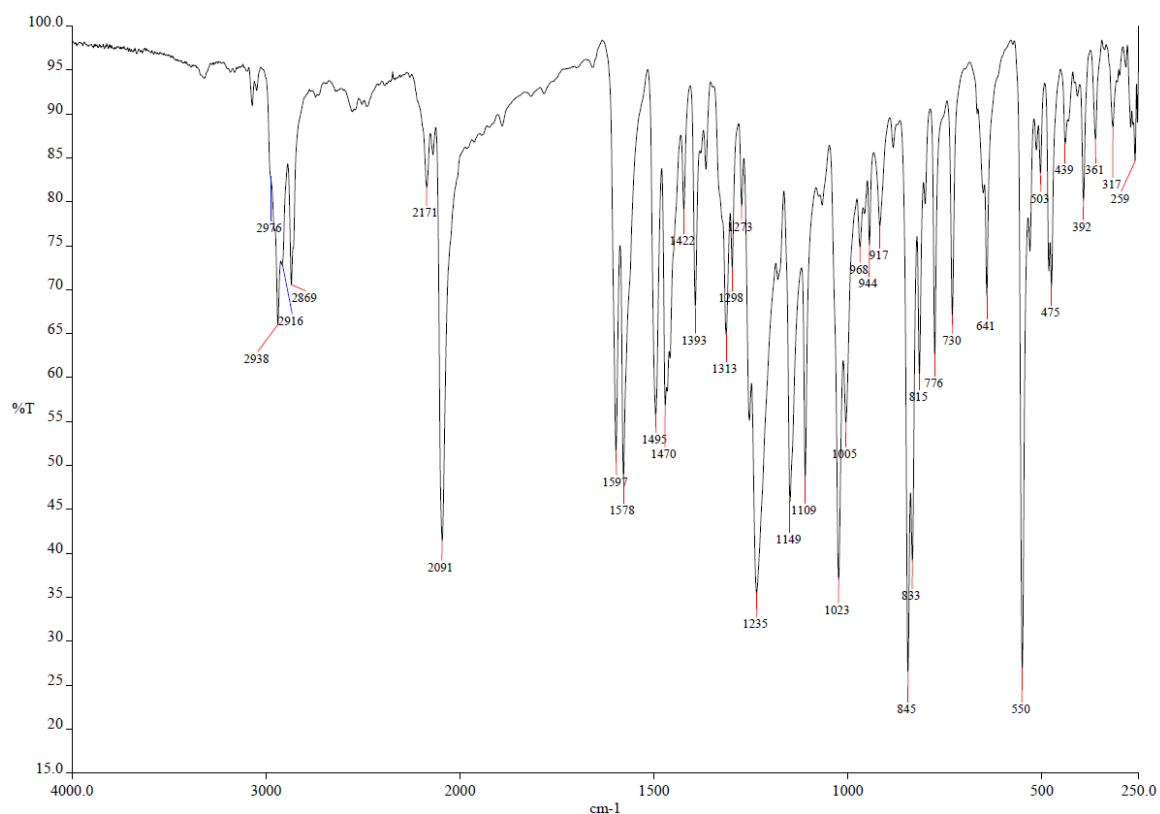


Espectro RMN de ^1H de 6-azido-1-hexanol (4) en CDCl_3

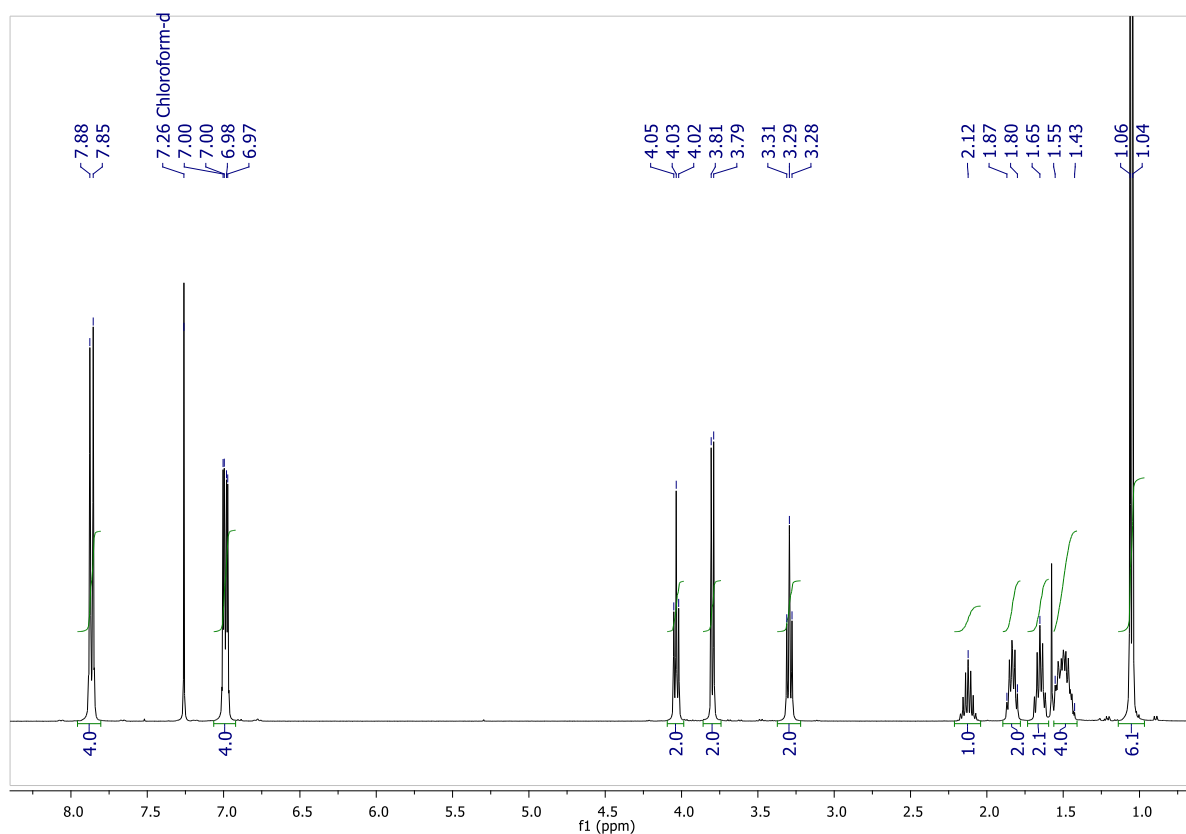
IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



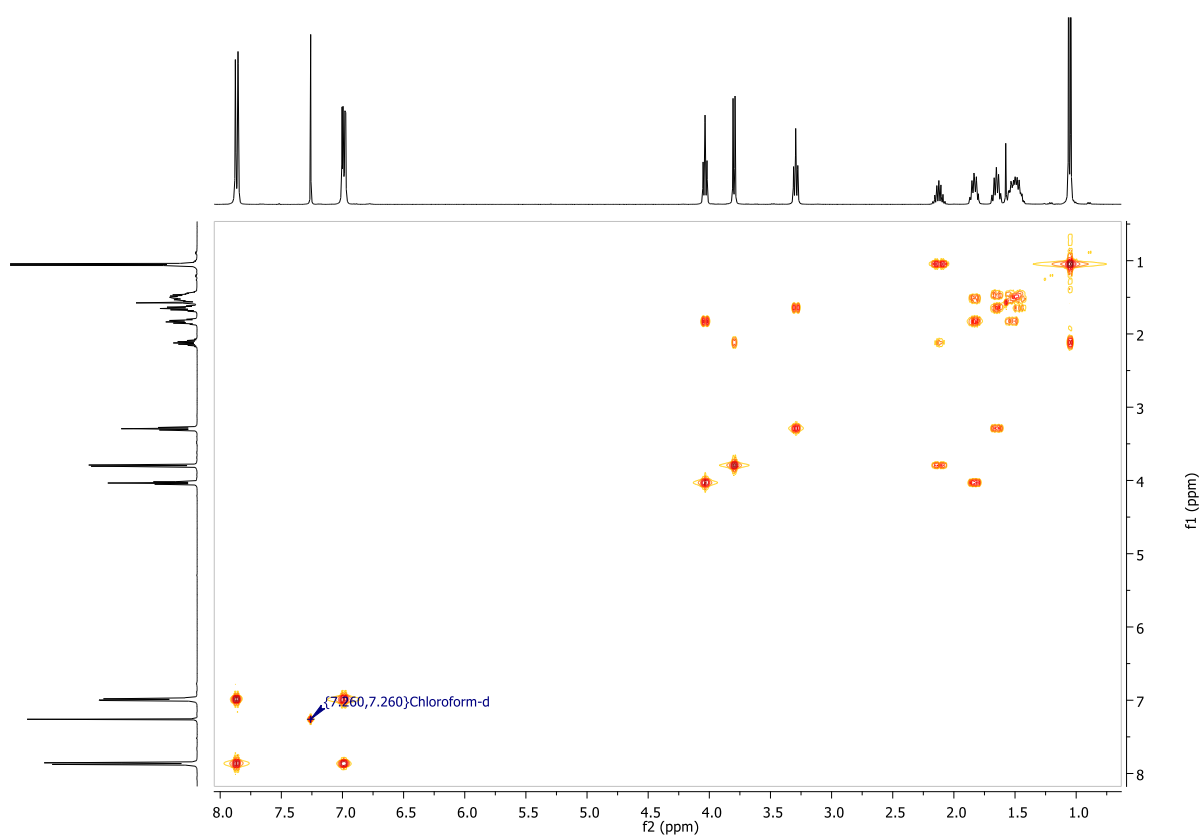
DATOS DEL 4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexil-1-oxi) azobenceno (5)



IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

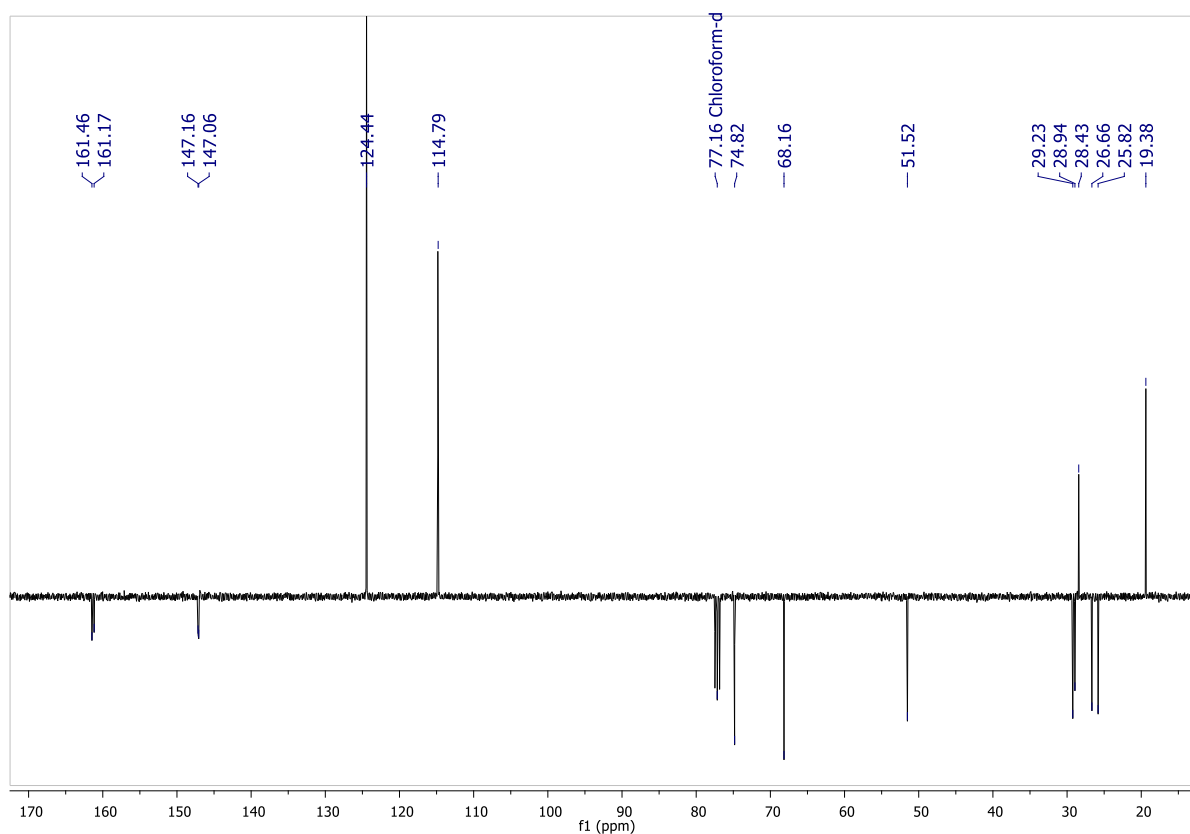


Espectro RMN de ^1H de **4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexil-1-oxi) azobenceno (5)** en CDCl_3

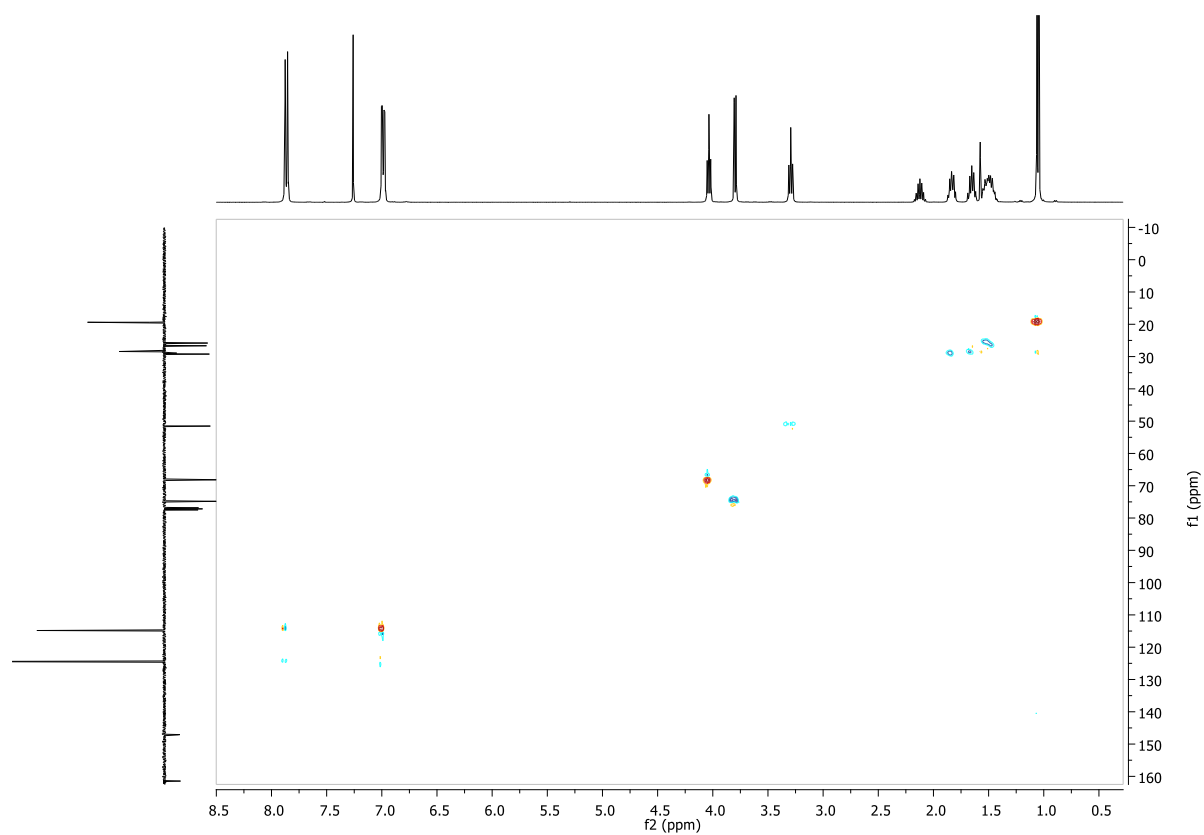


Espectro COSY ^1H - ^1H de **4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexil-1-oxi) azobenceno (5)** en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

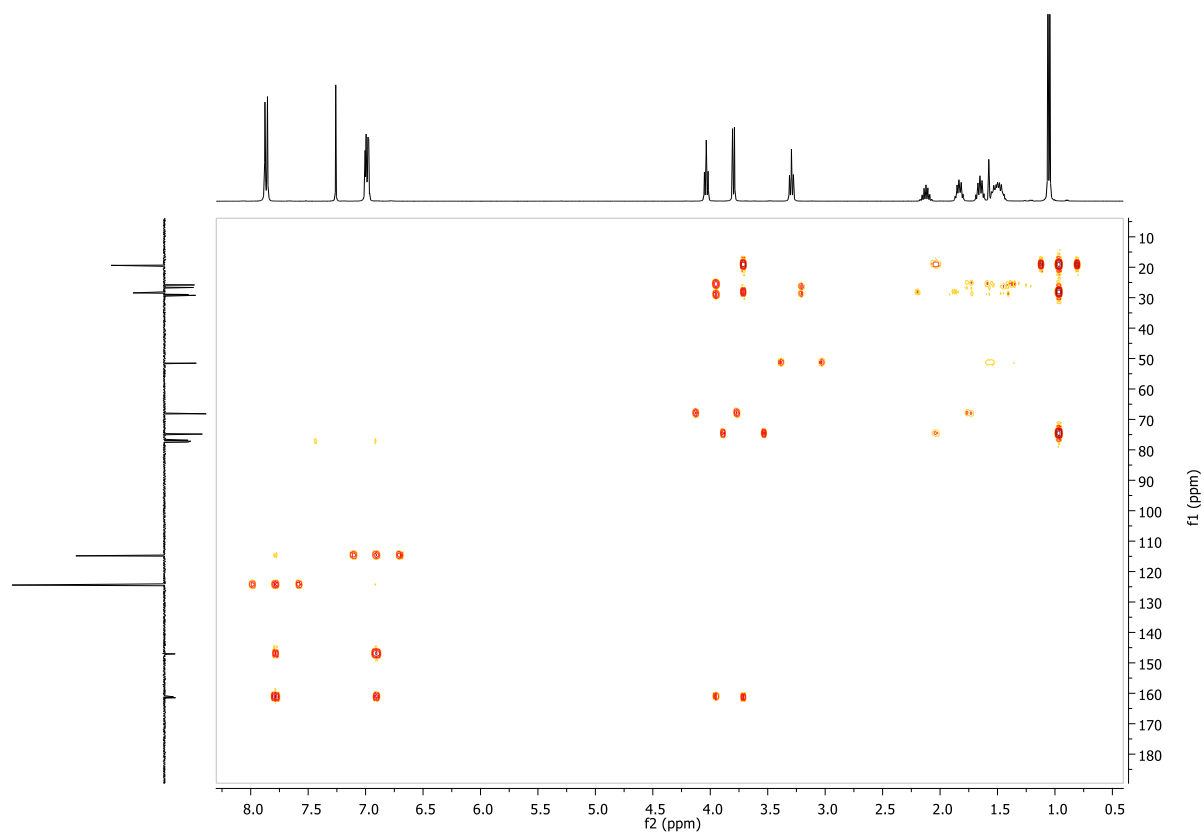


Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -APT de **4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexil-1-oxi) azobenceno (5)** en CDCl₃

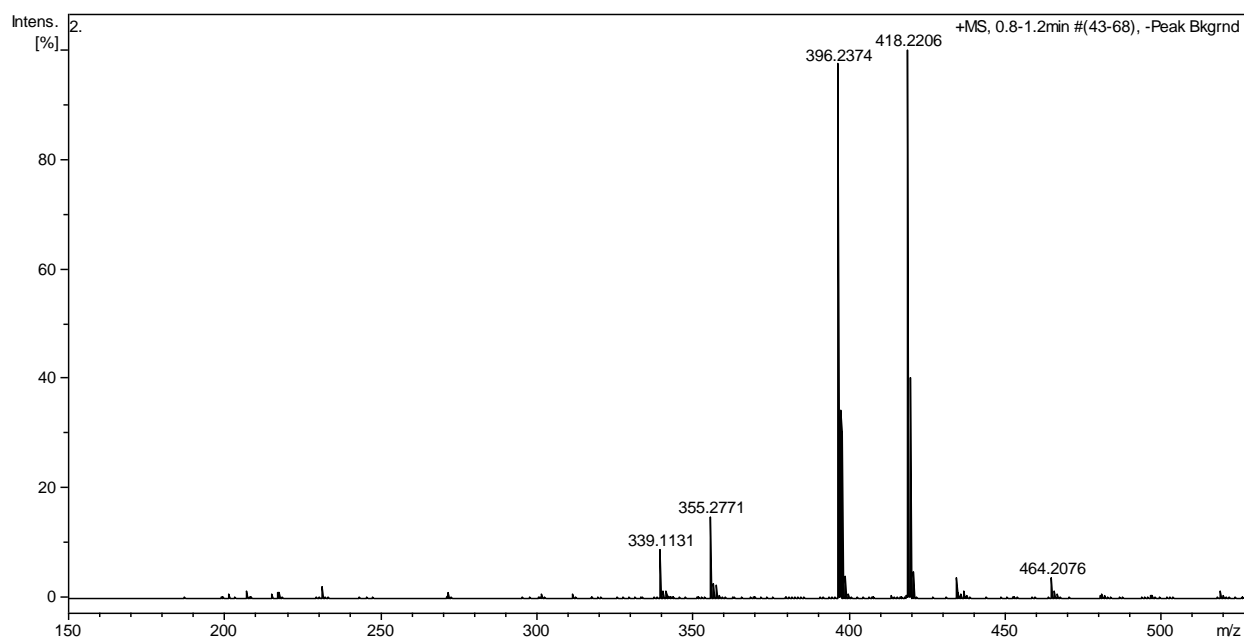


Espectro HSQC de **4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexil-1-oxi) azobenceno (5)** en CDCl₃

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

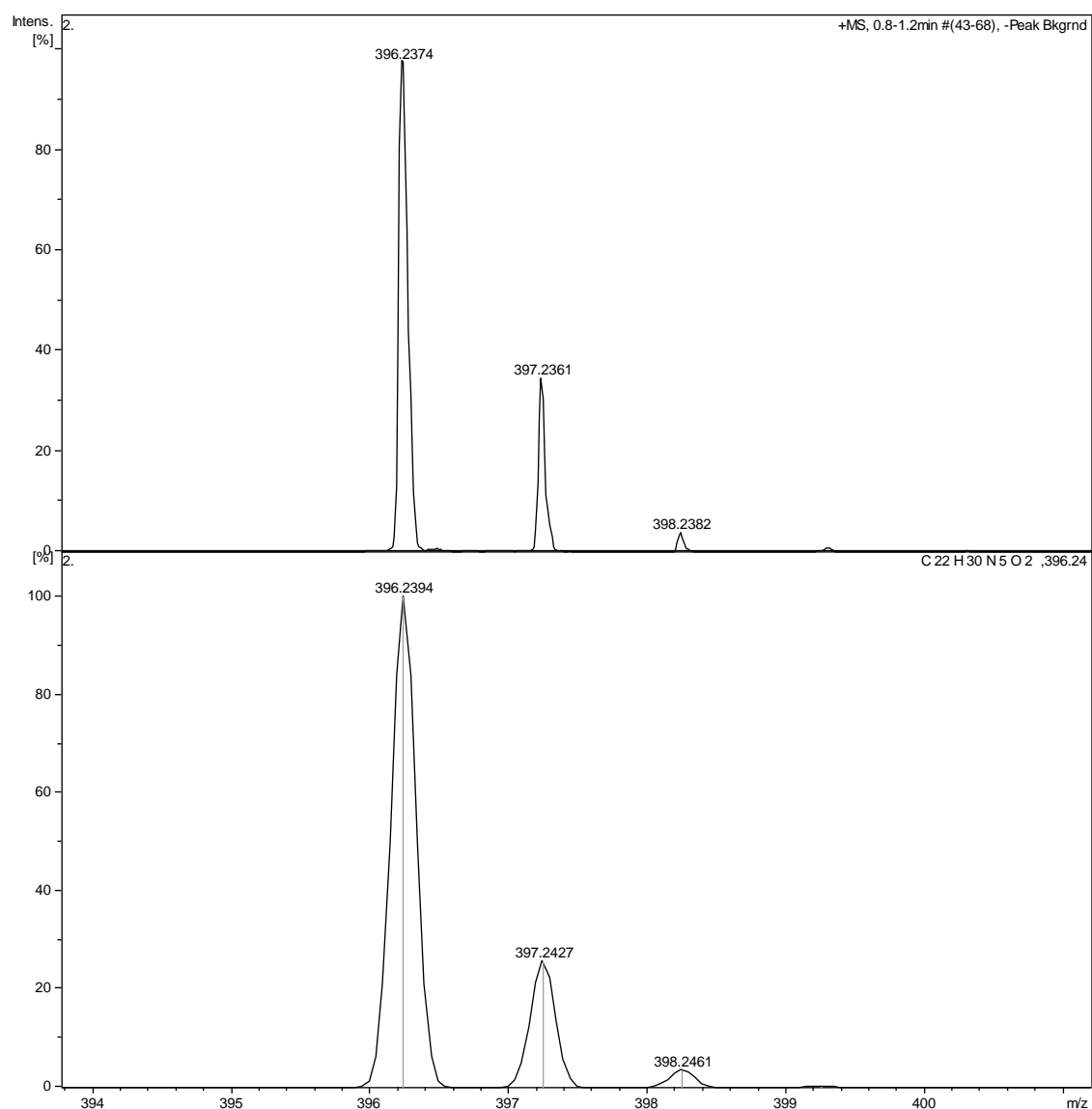


Espectro HMBC de **4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexil-1-oxi) azobenceno (5)** en CDCl_3



Espectro de masas ESI+ de **4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexil-1-oxi) azobenceno (5)** en ditranol

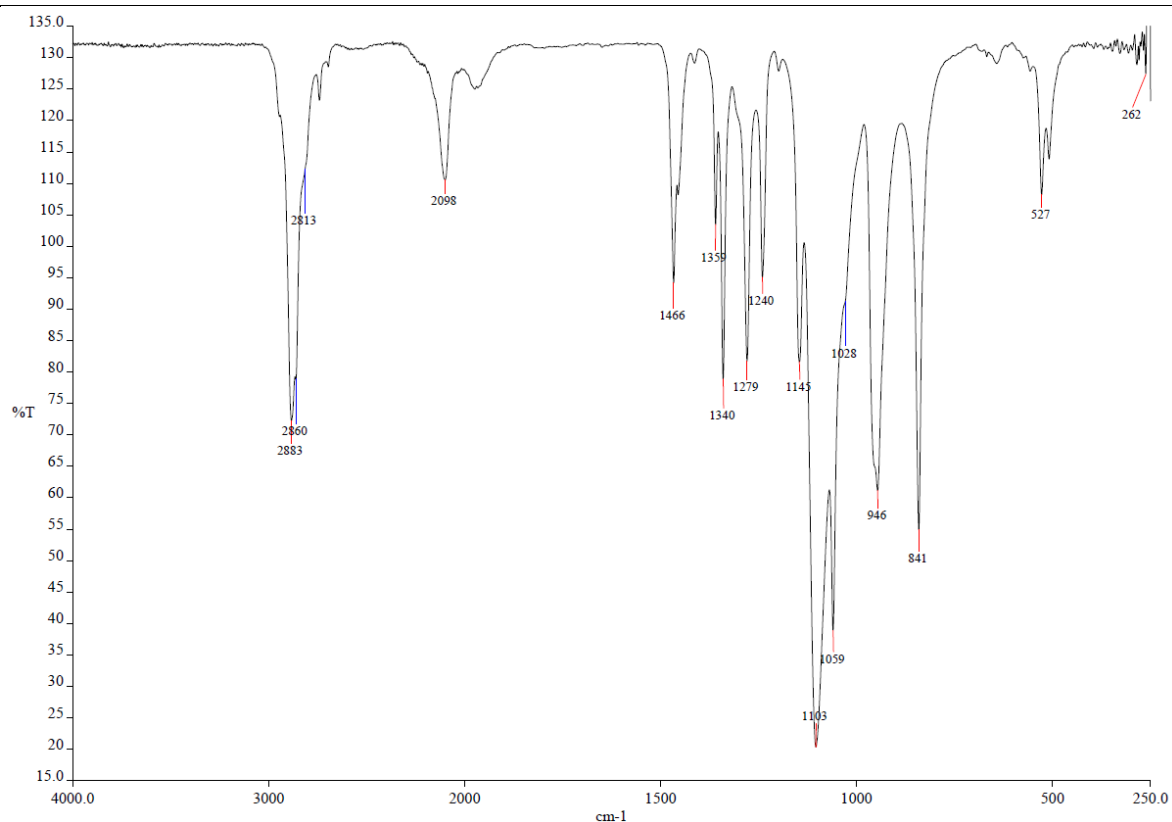
IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



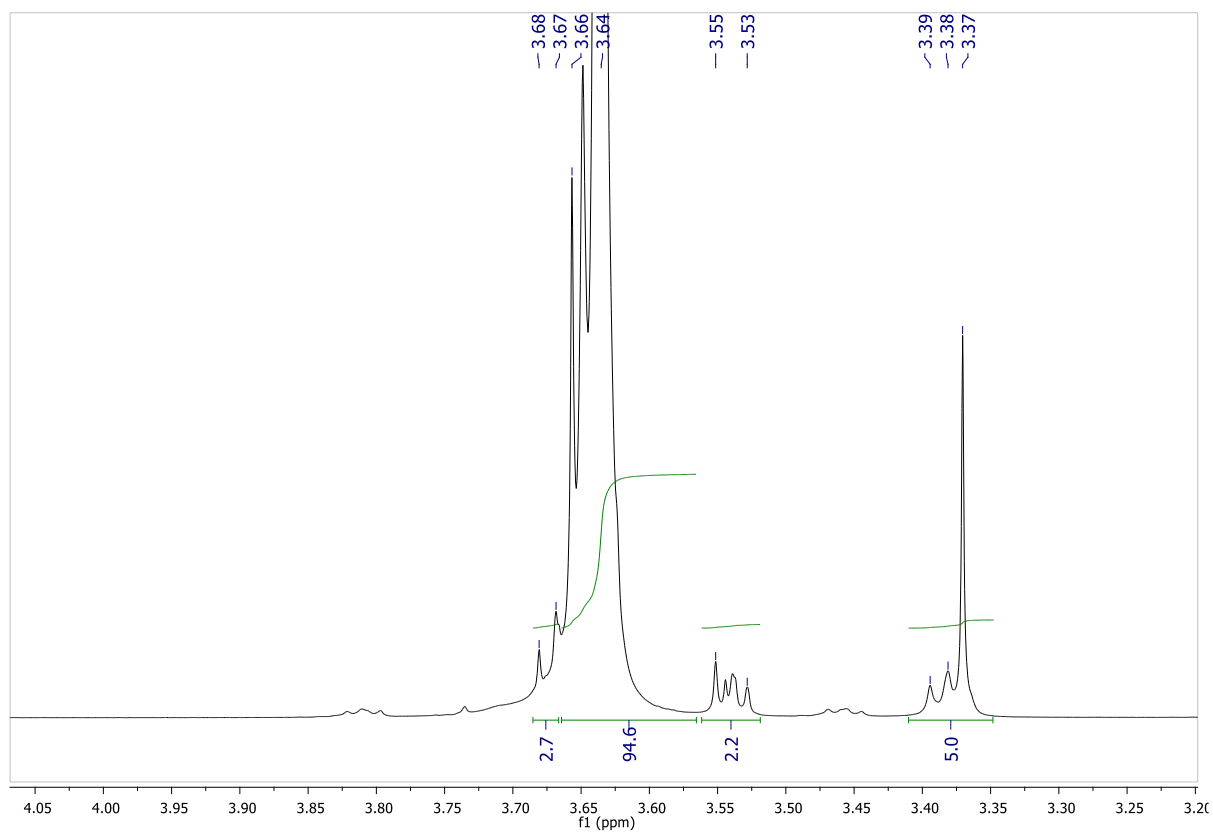
Espectro de masas ESI+ de **4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexil-1-oxi) azobenceno (5)** en ditranol.
Distribución isotópica experimental y teórica del ion $[M+H]^+$

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

DATOS DEL N₃-PEG₁₀₀₀

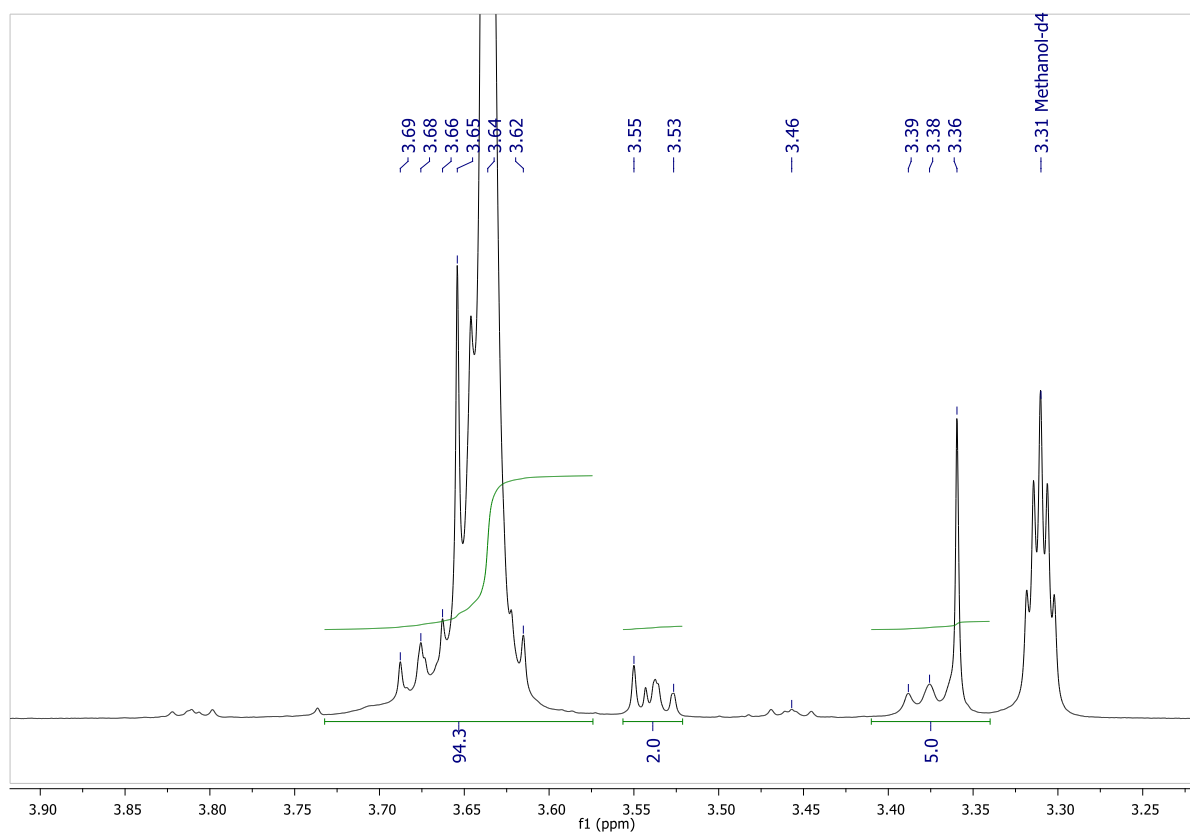


Espectro IR de N₃-PEG₁₀₀₀

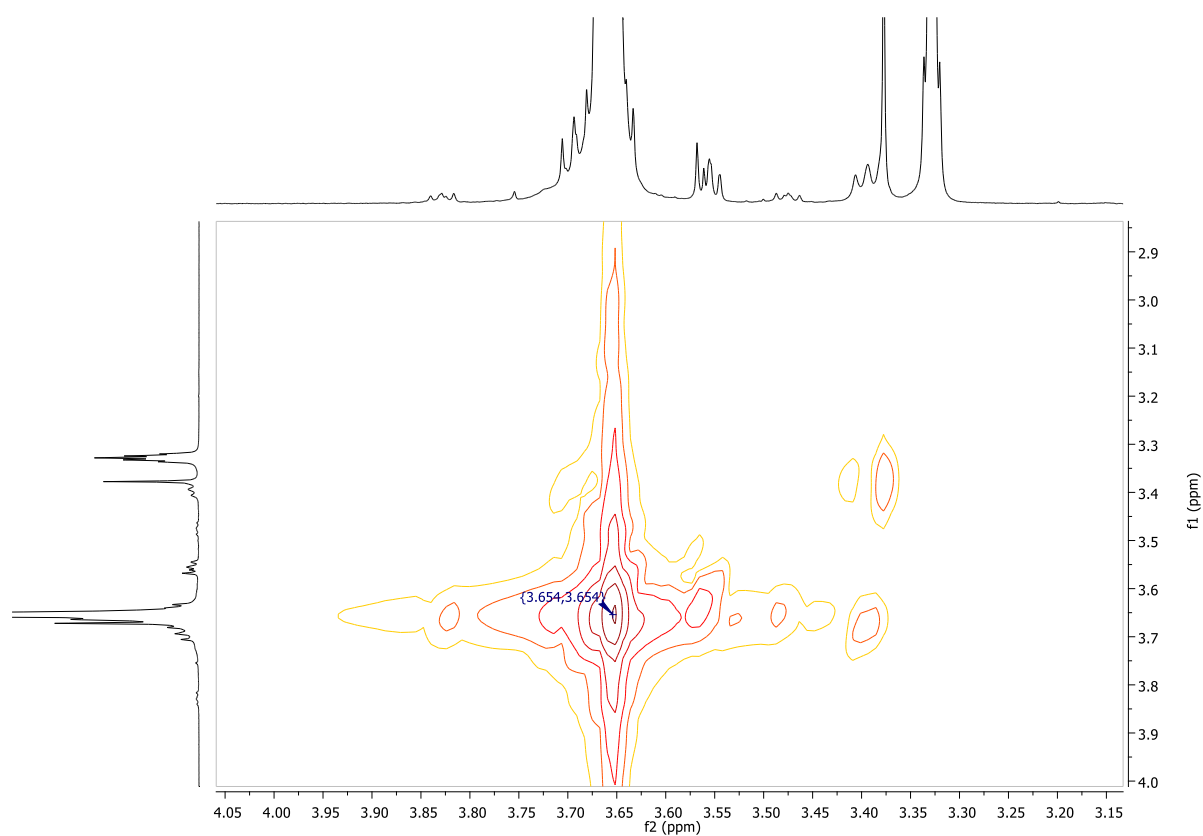


Espectro RMN de ¹H de N₃-PEG₁₀₀₀ en CDCl₃

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

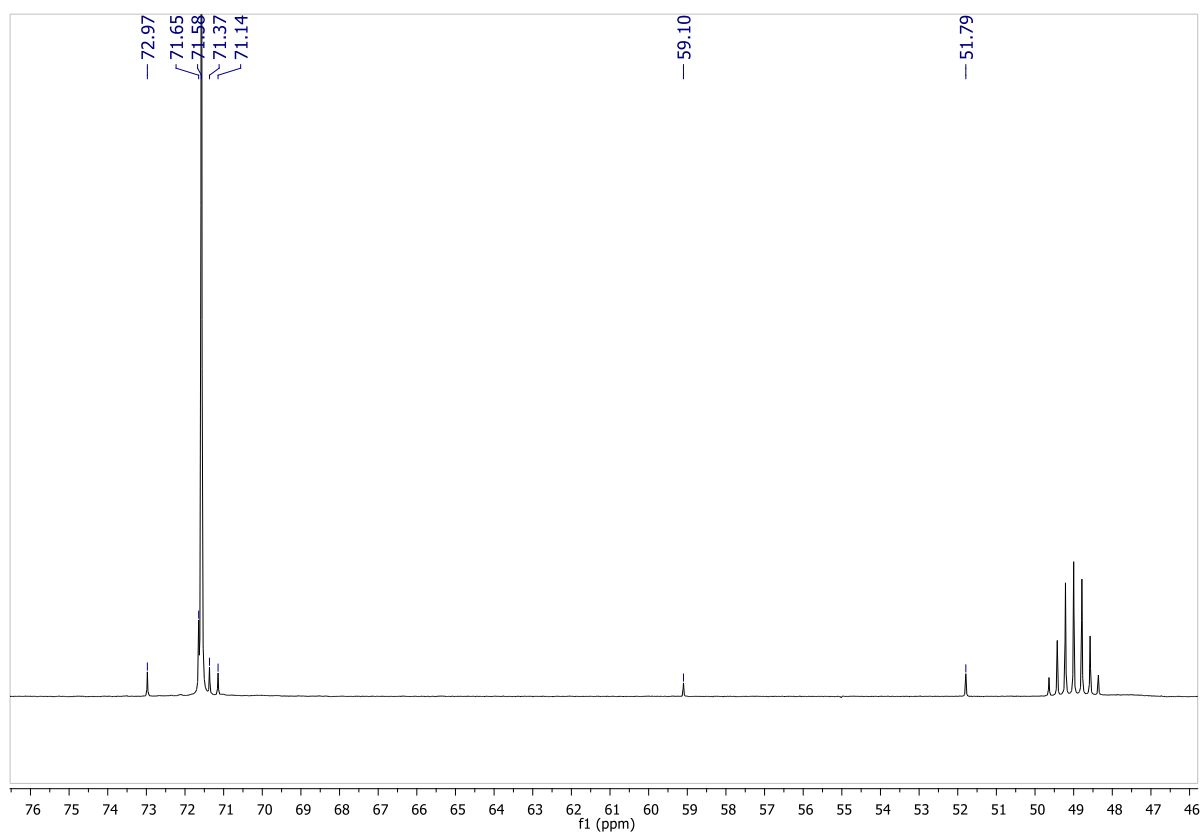


Espectro RMN de ^1H de $\text{N}_3\text{-PEG}_{1000}$ en MeOD

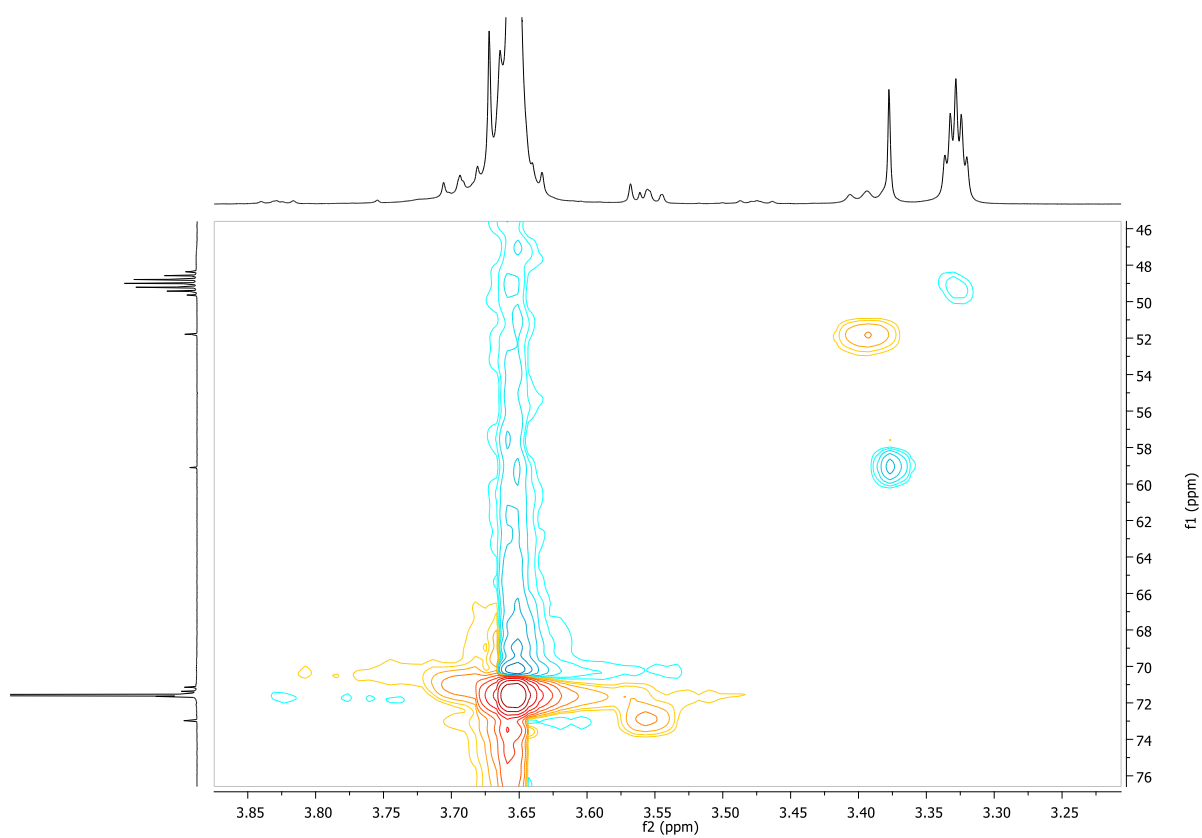


Espectro COSY ^1H - ^1H de $\text{N}_3\text{-PEG}_{1000}$ en MeOD

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

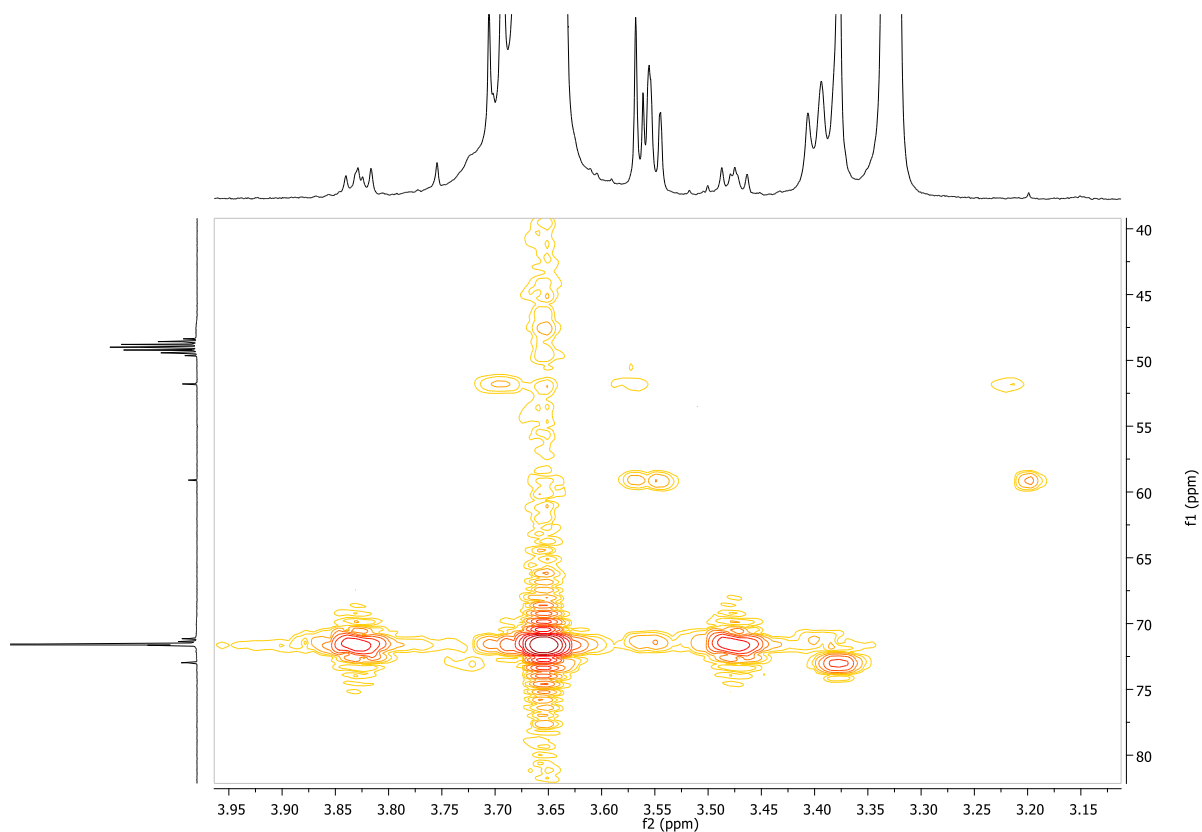


Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de N₃-PEG₁₀₀₀ en MeOD

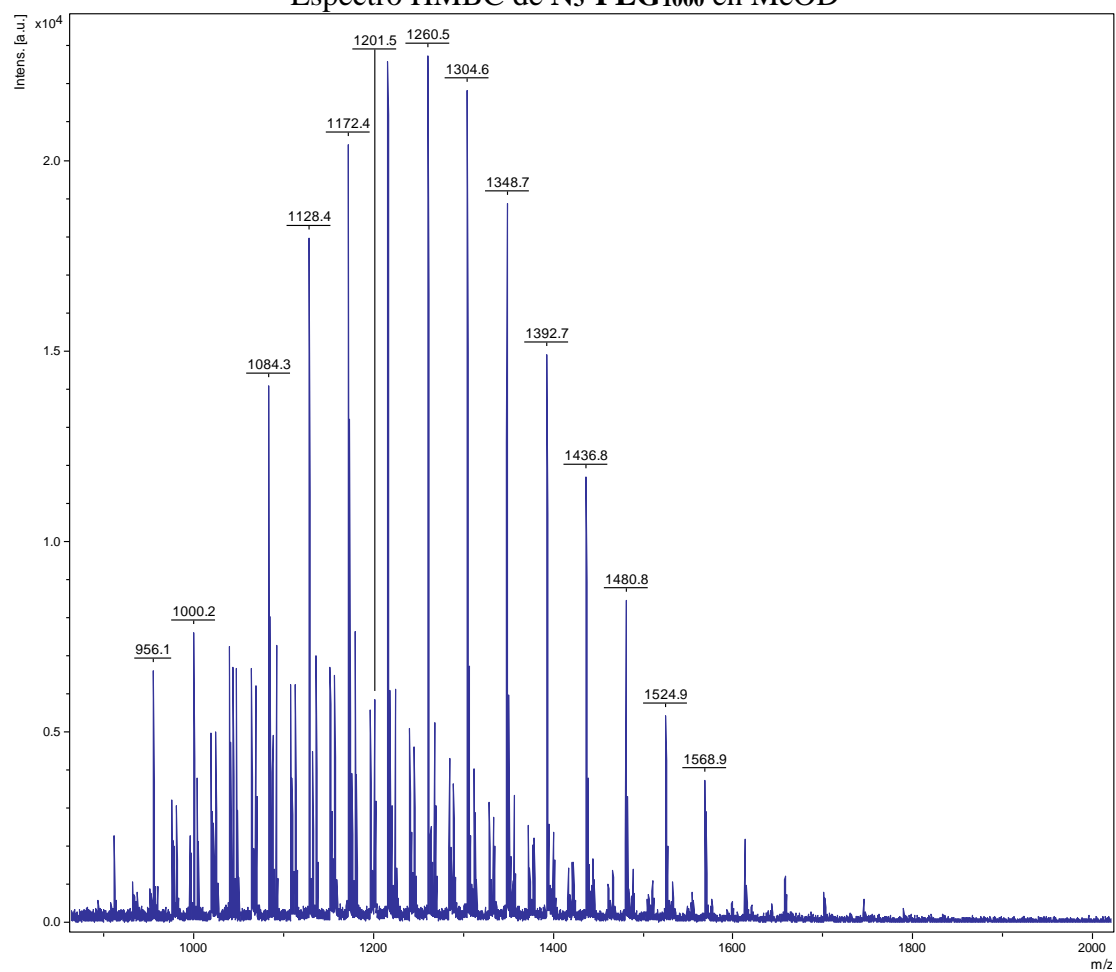


Espectro HSQC de N₃-PEG₁₀₀₀ en MeOD

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

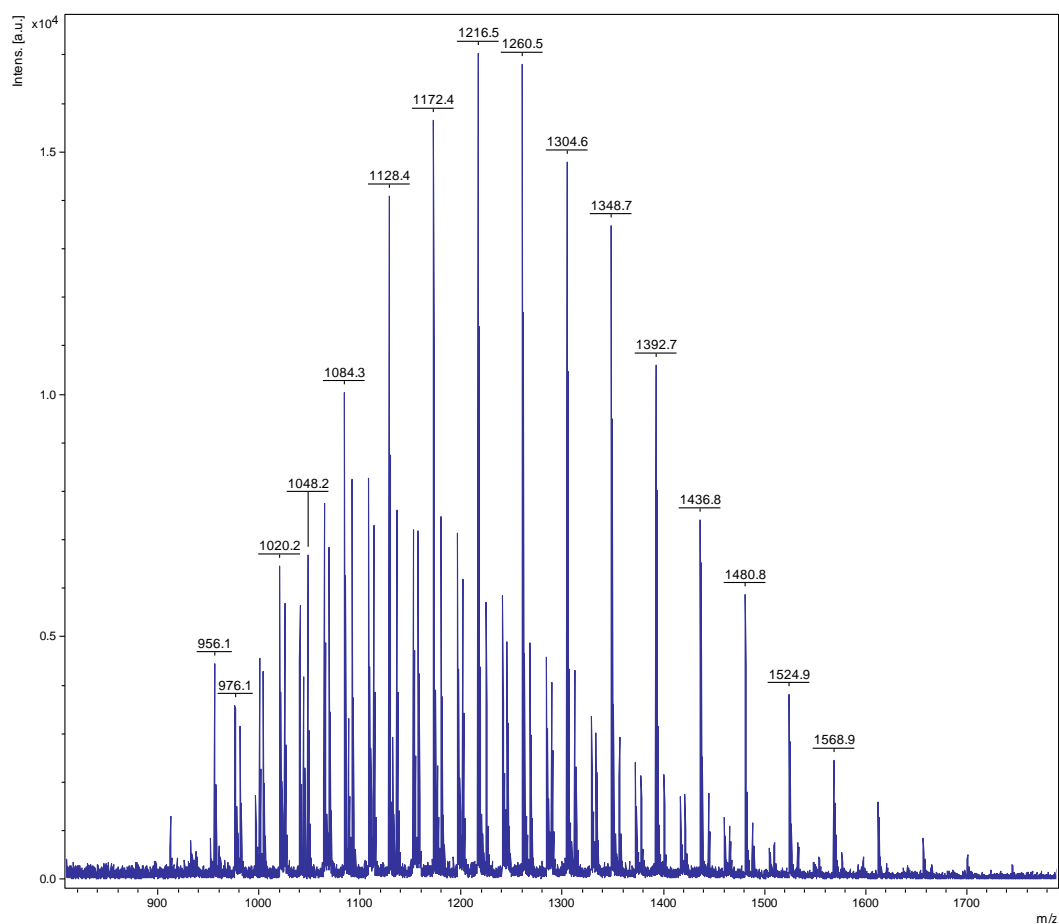


Espectro HMBC de N_3 -PEG₁₀₀₀ en MeOD



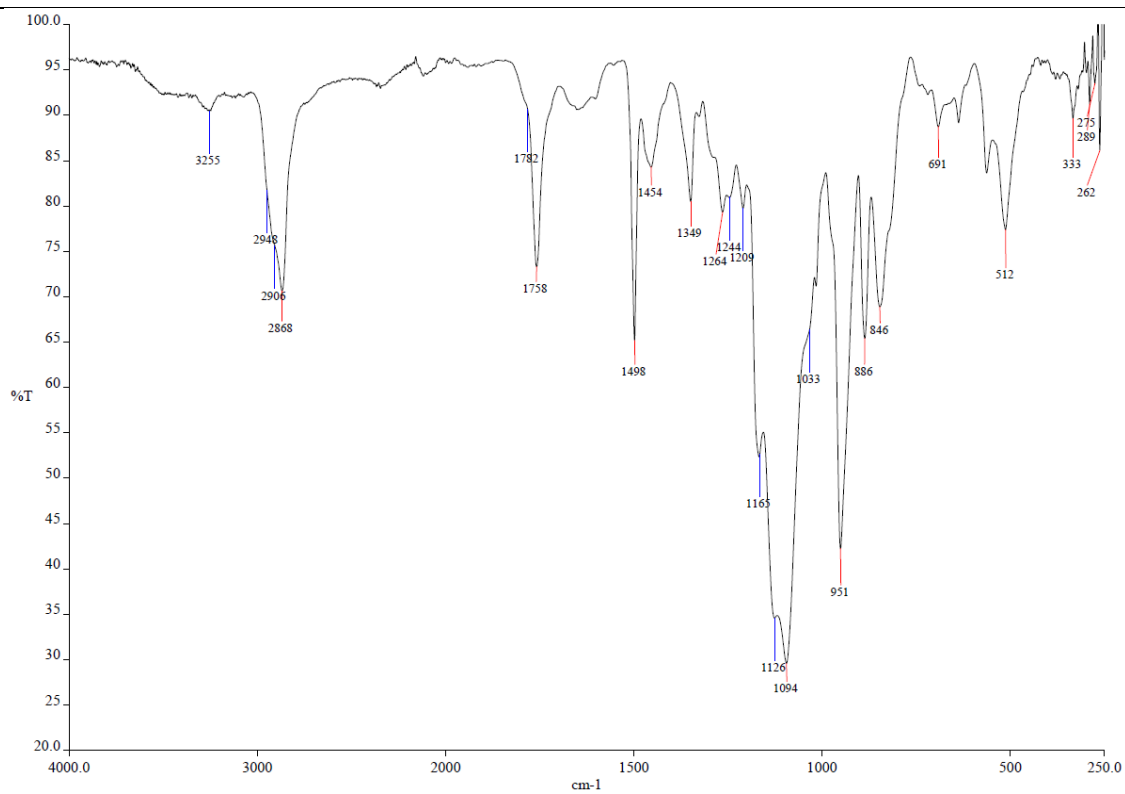
Espectro de masas MALDI+ de N_3 -PEG₁₀₀₀(1) en ditranol

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



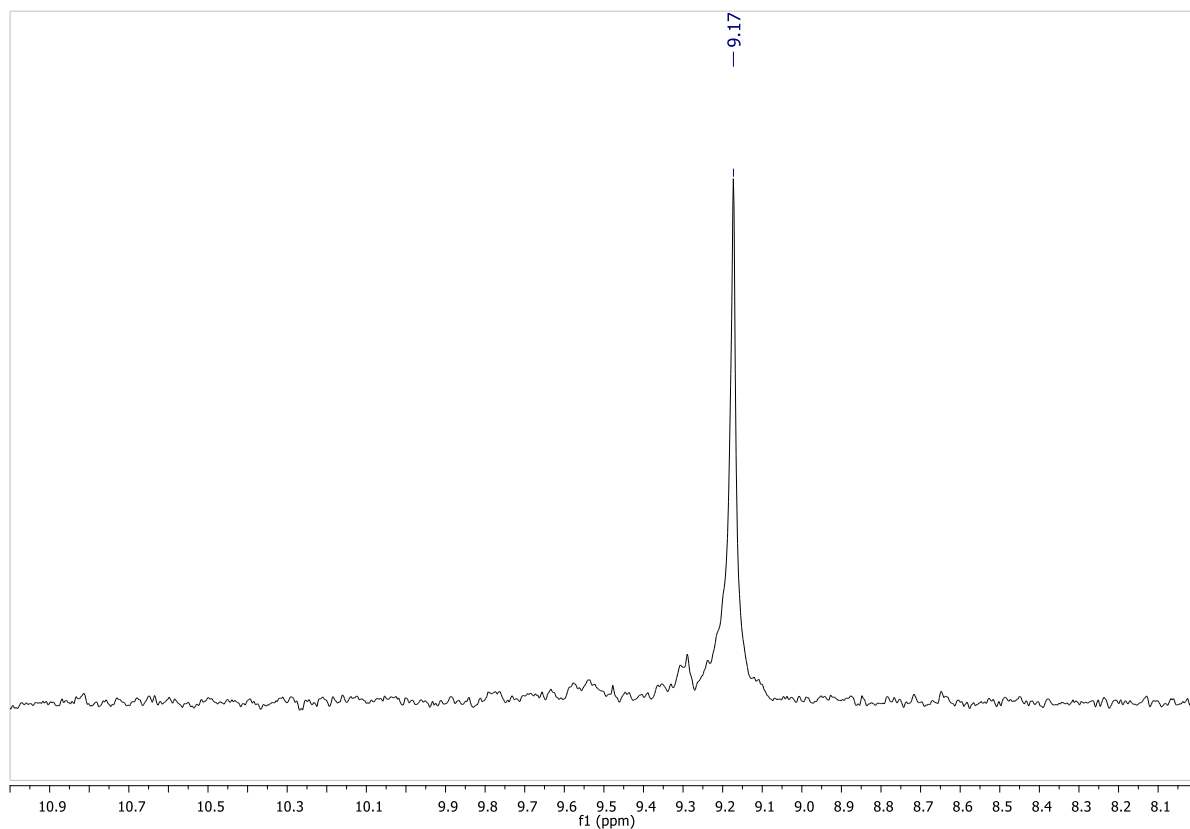
Espectro de masas MALDI+ de N₃-PEG₁₀₀₀(2) en ditranol

DATOS DEL TRIMERO G0(alquino)₄(PEG)₂

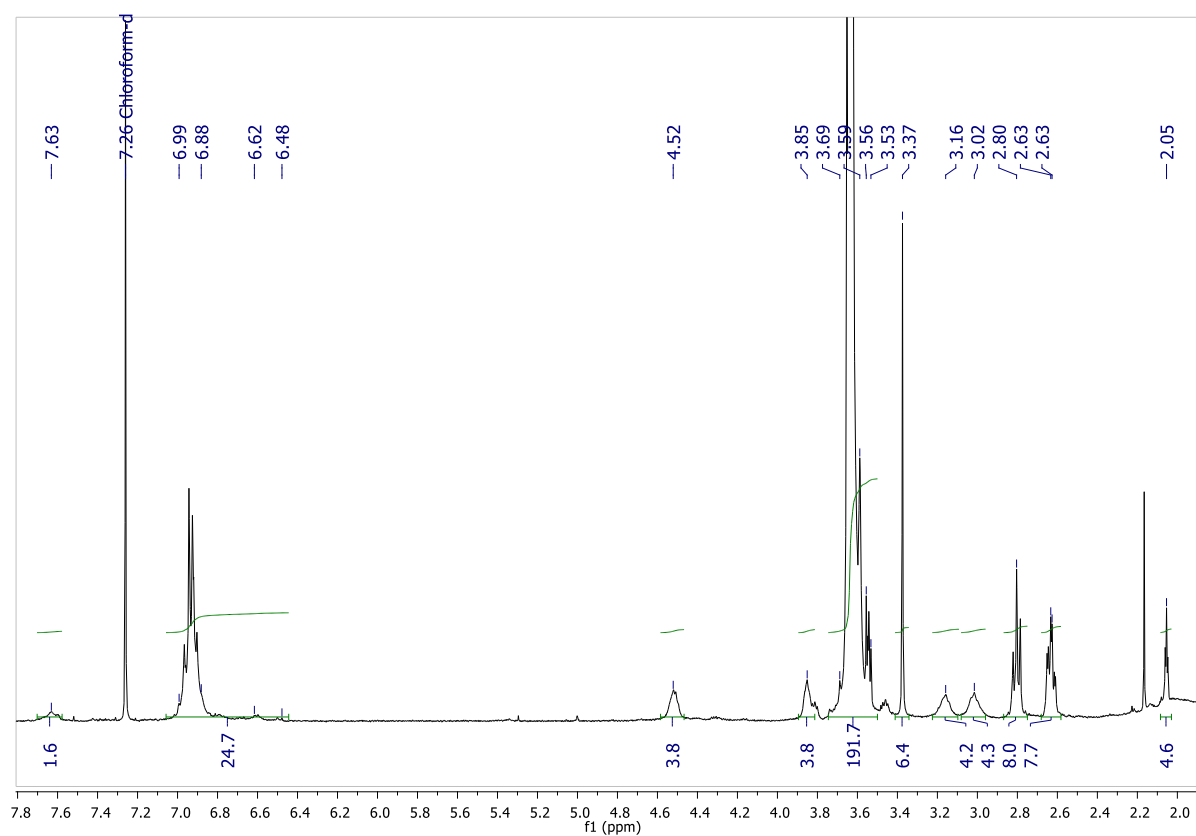


Espectro IR de G0(alquino)₄(PEG)₂

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

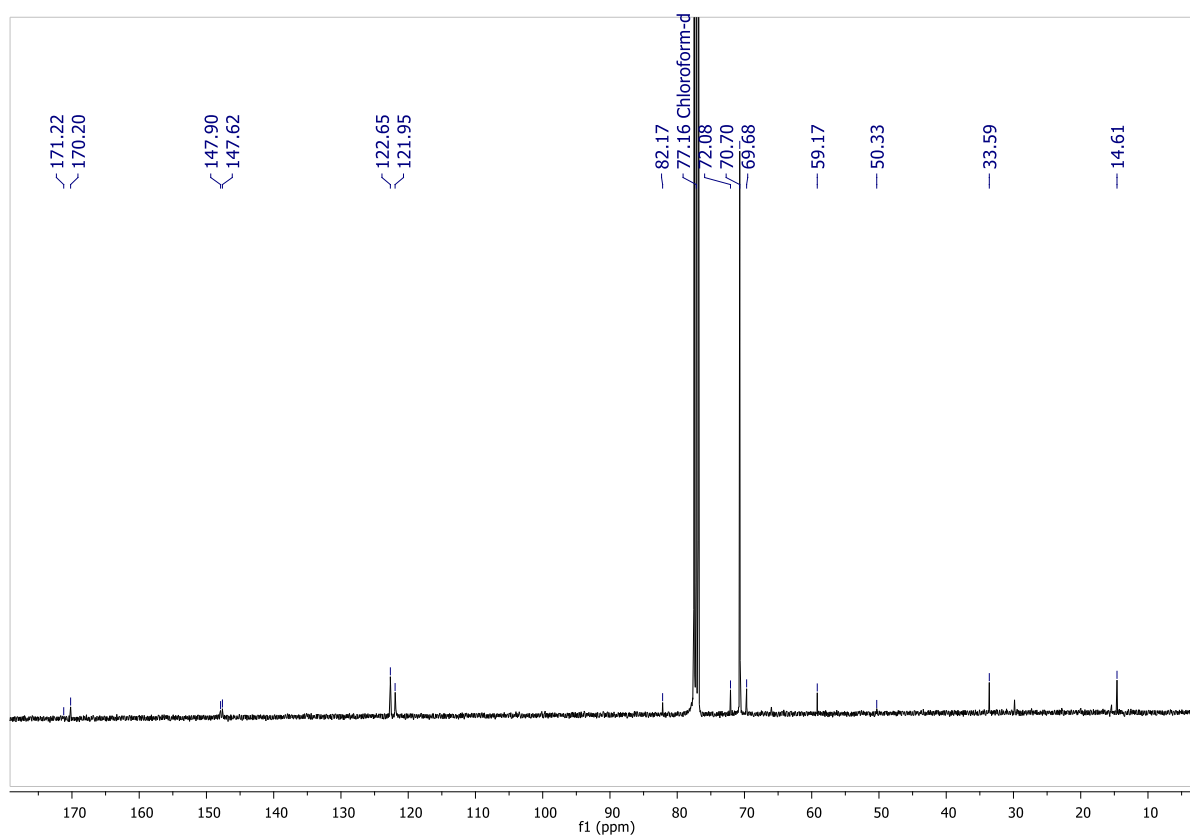
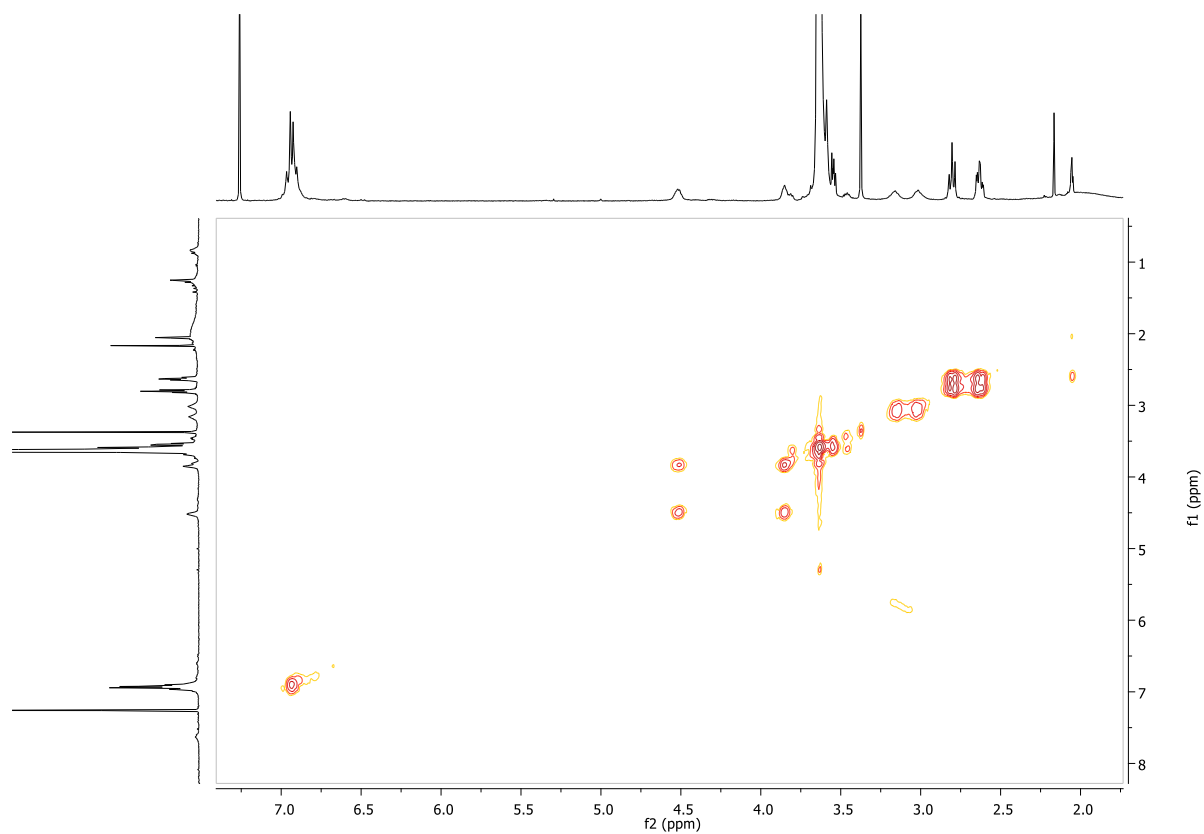


Espectro RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **G0(alquino)4(PEG)2** en CDCl₃

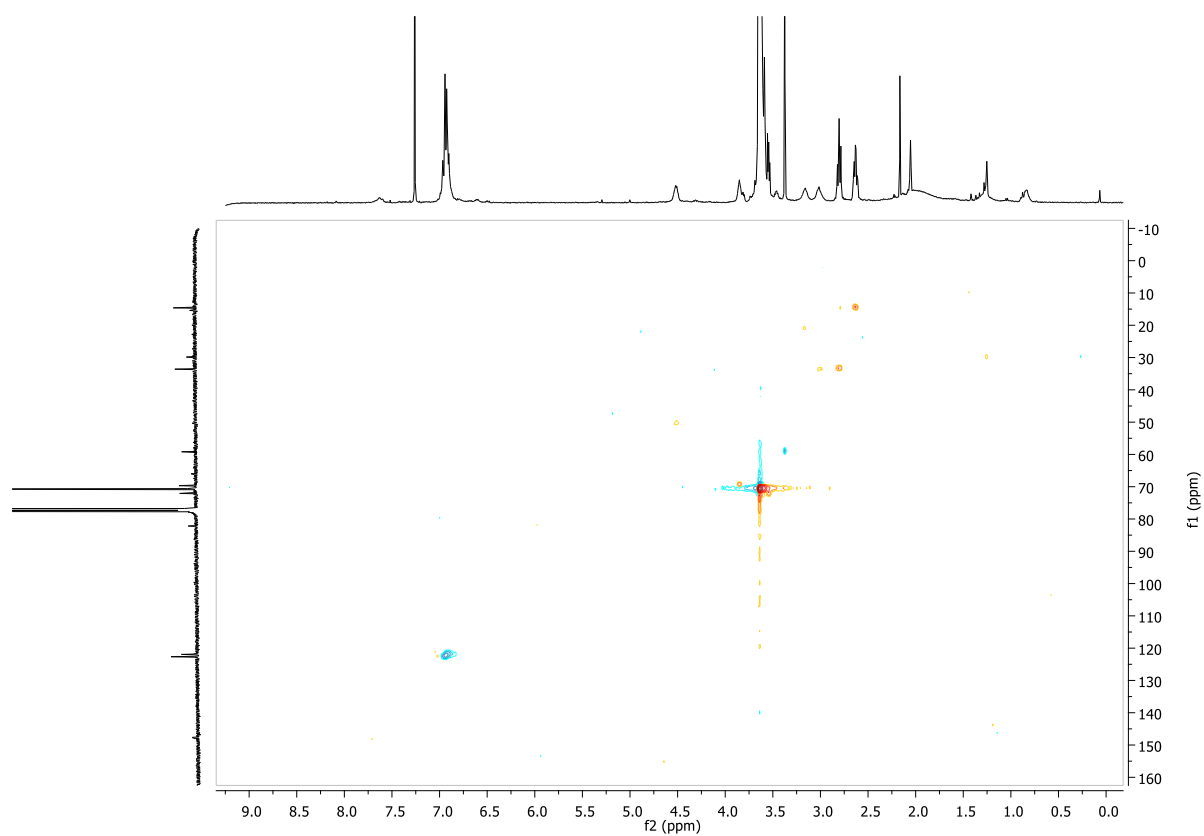


Espectro RMN de ^1H de **G0(alquino)4(PEG)2** en CDCl₃

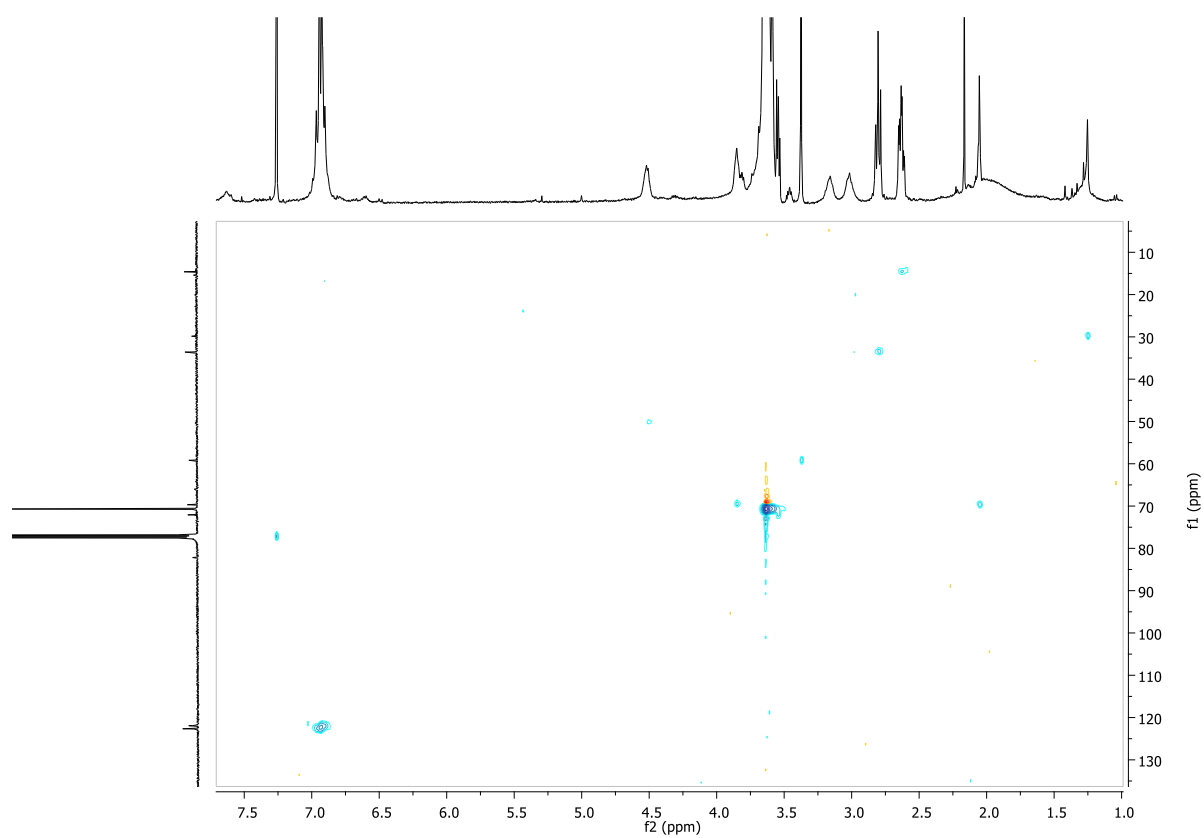
IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

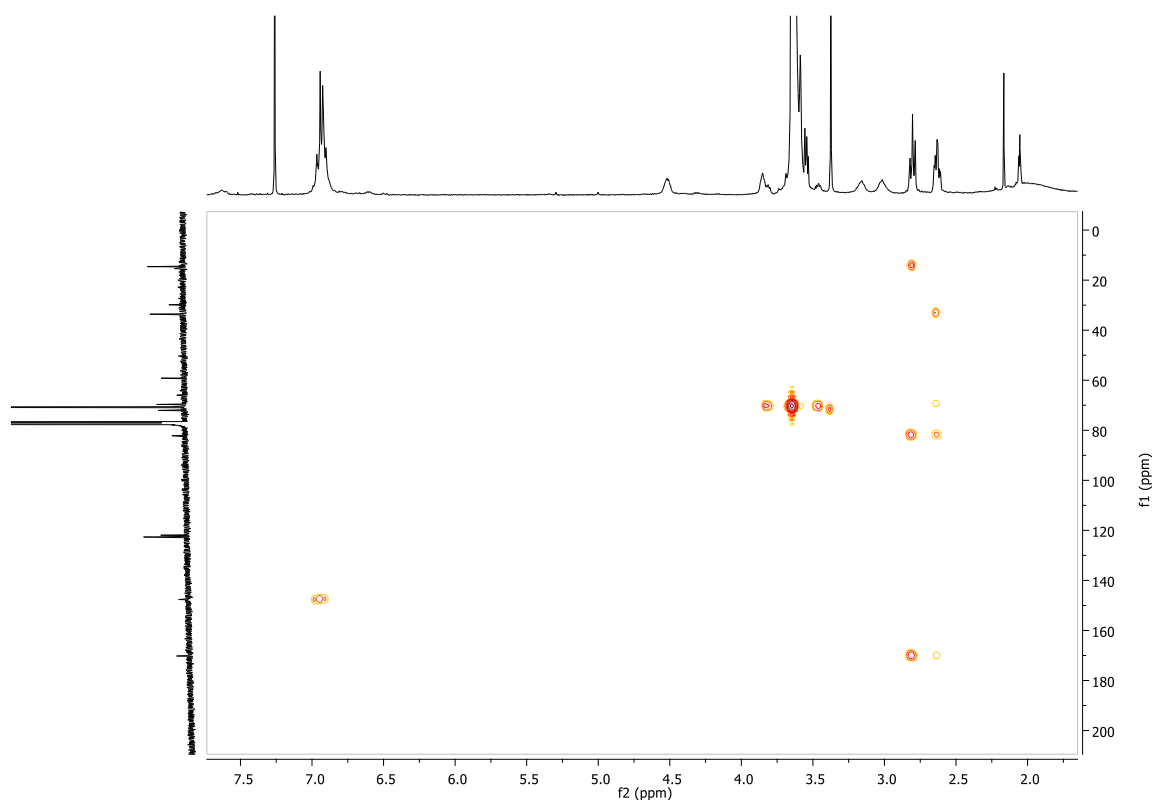


Espectro HSQC de **G0(alquino)₄(PEG)₂** en CDCl_3

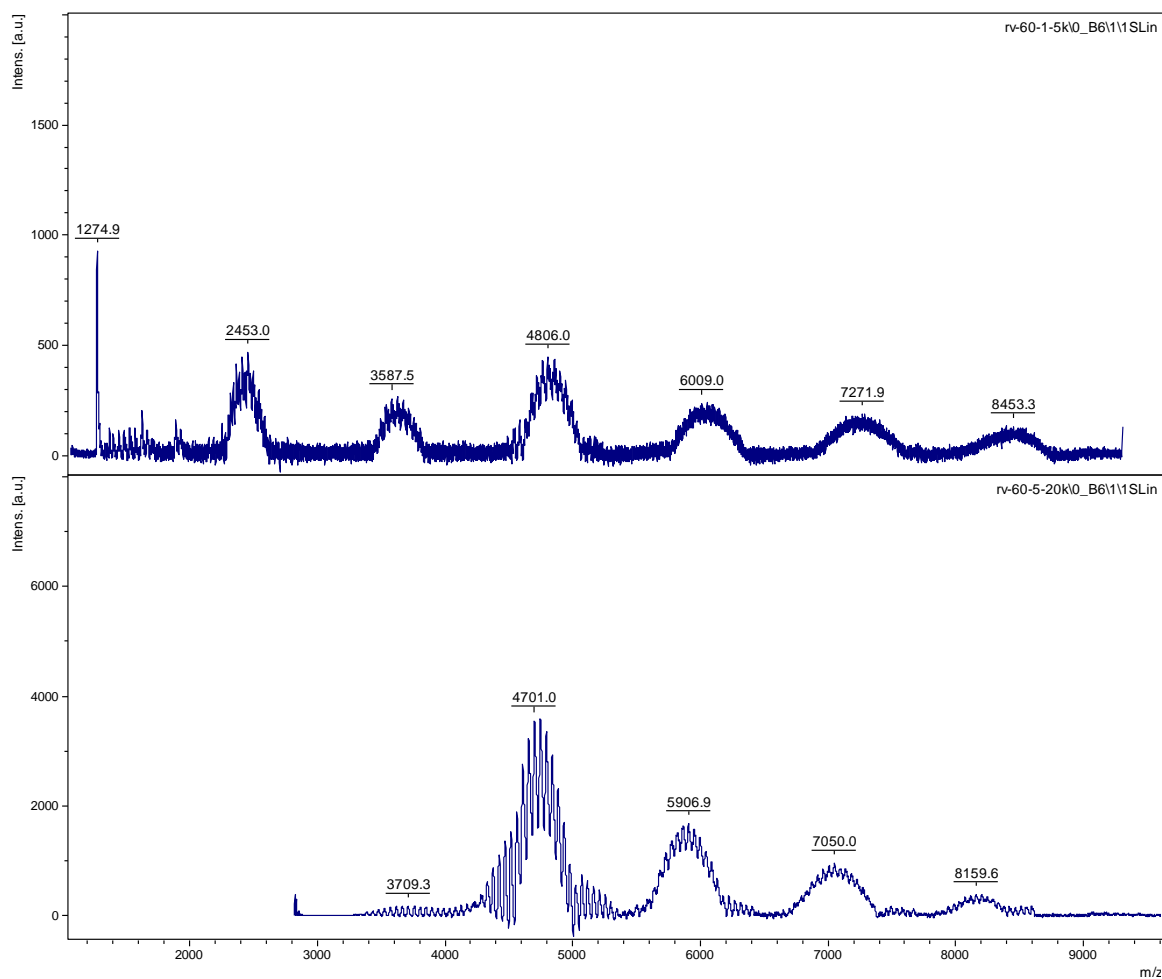


Espectro HSQC ($J = 250\text{ Hz}$) de **G0(alquino)₄(PEG)₂** en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



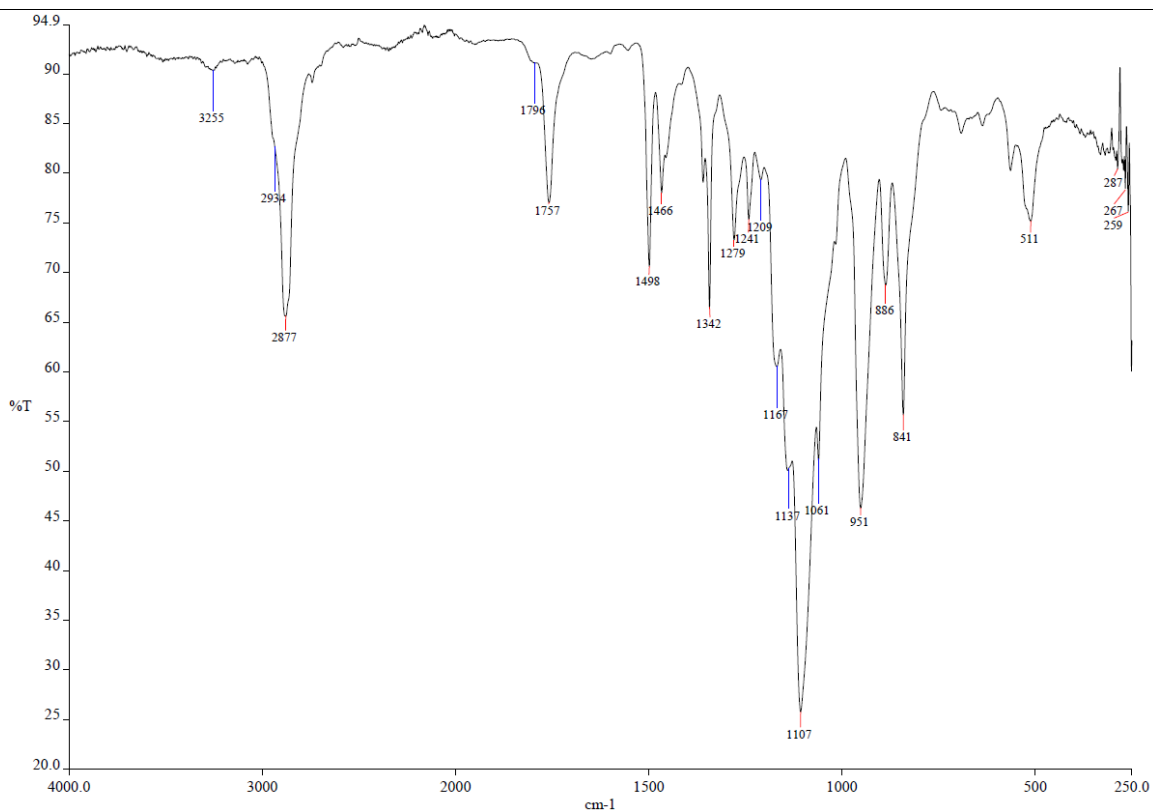
Espectro HMBC de $G0(\text{alquino})_4(\text{PEG})_2$ en CDCl_3



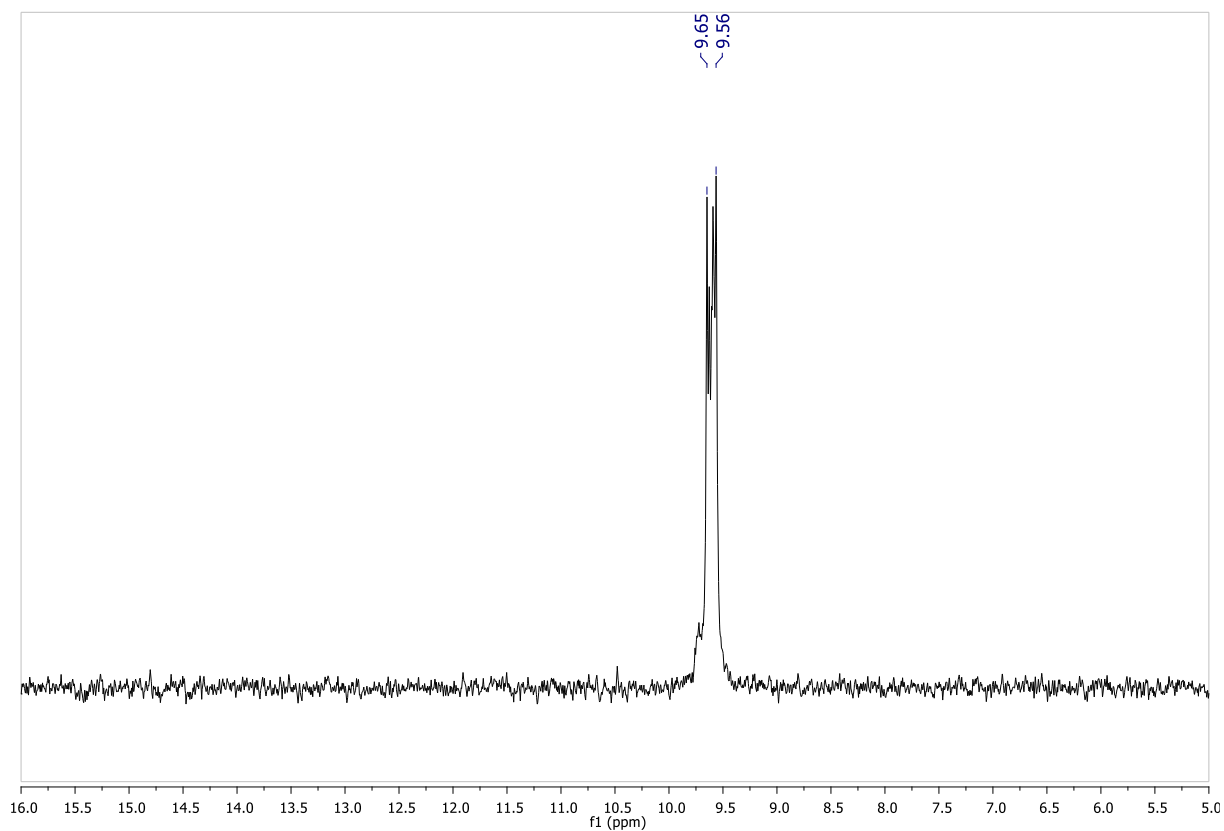
Espectro de masas MALDI+ de $G0(\text{alquino})_4(\text{PEG})_2$ en ditranol

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

DATOS DEL TRIMERO G0(alquino)₃(PEG)₃

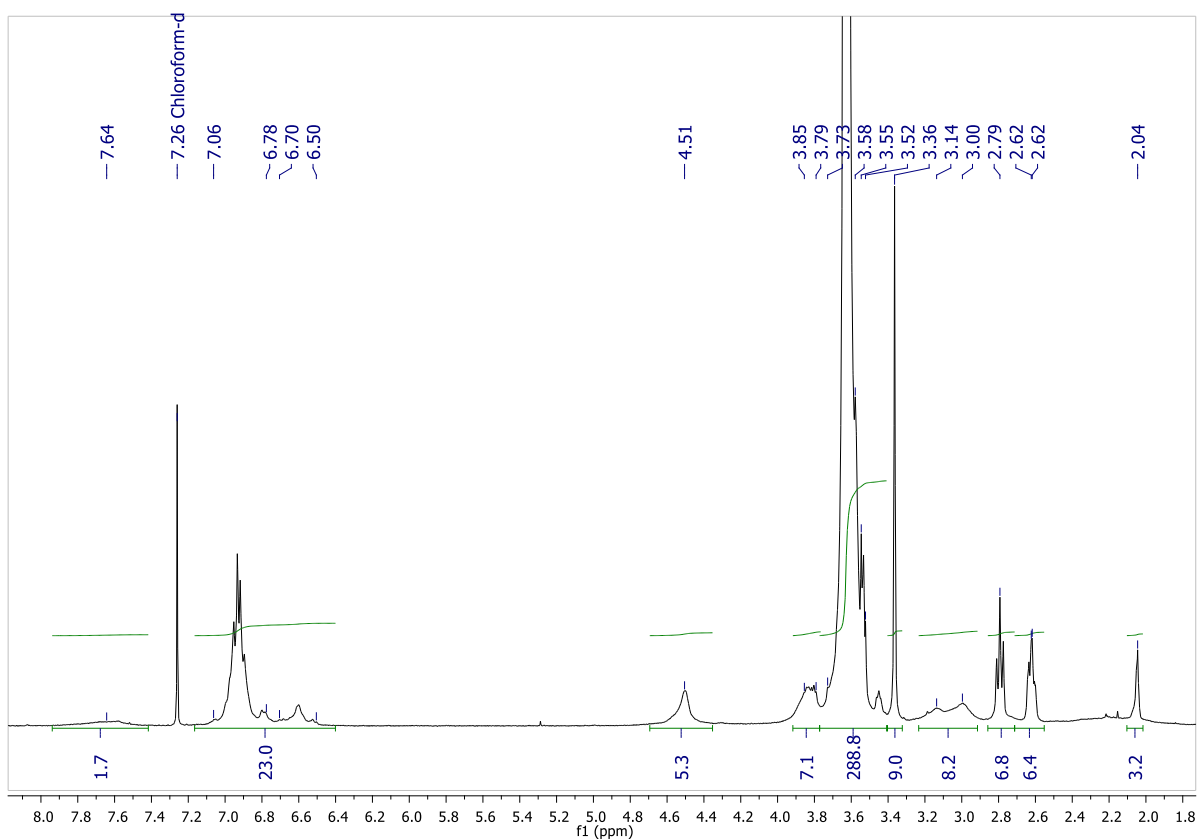


Espectro IR de G0(alquino)₃(PEG)₃

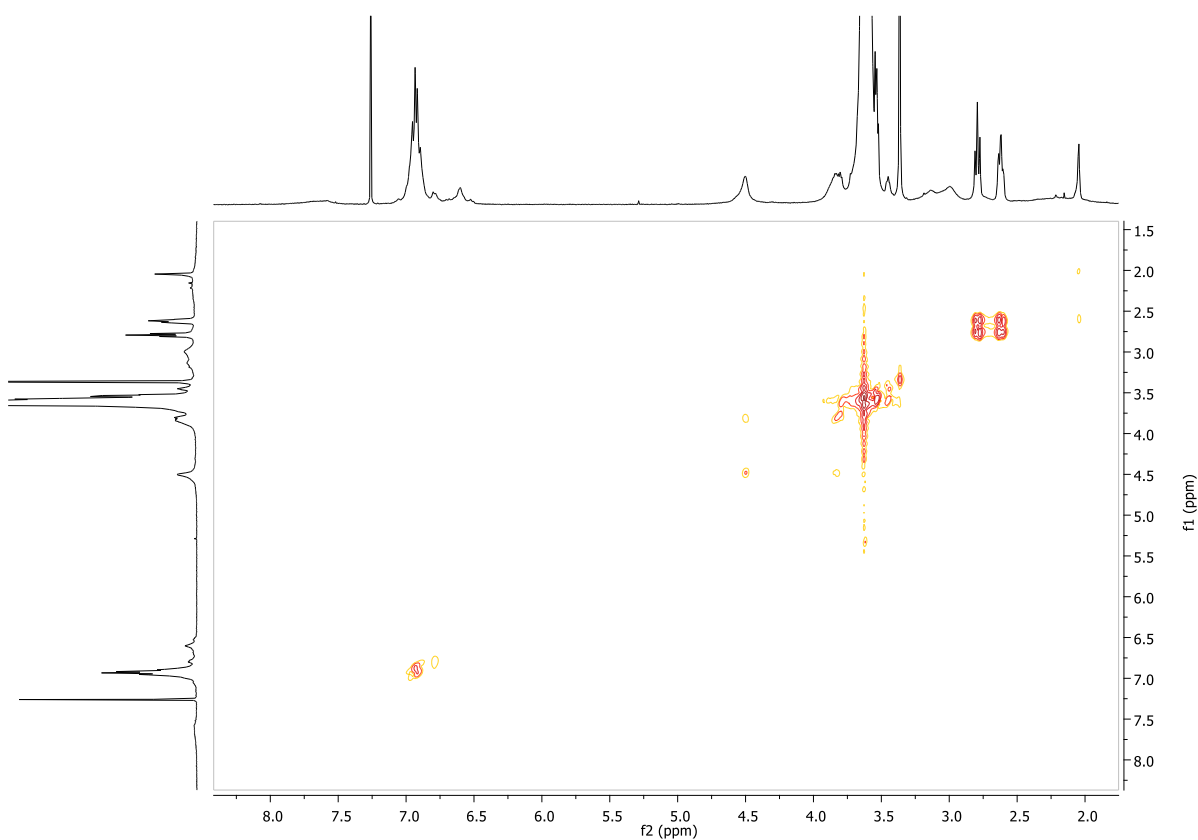


Espectro RMN de ³¹P{¹H} de G0(alquino)₃(PEG)₃ en CDCl₃

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

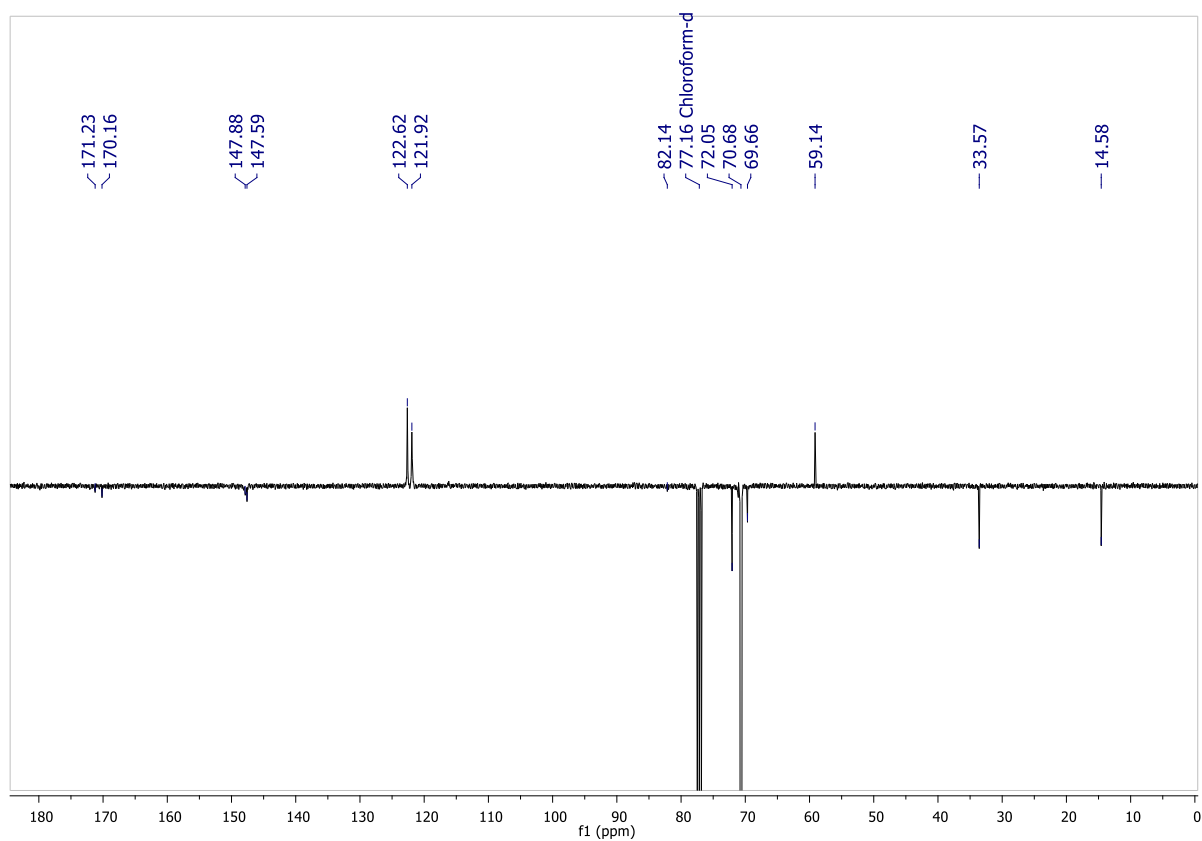


Espectro RMN de ^1H de $\text{G0(alquino)}_3(\text{PEG})_3$ en CDCl_3

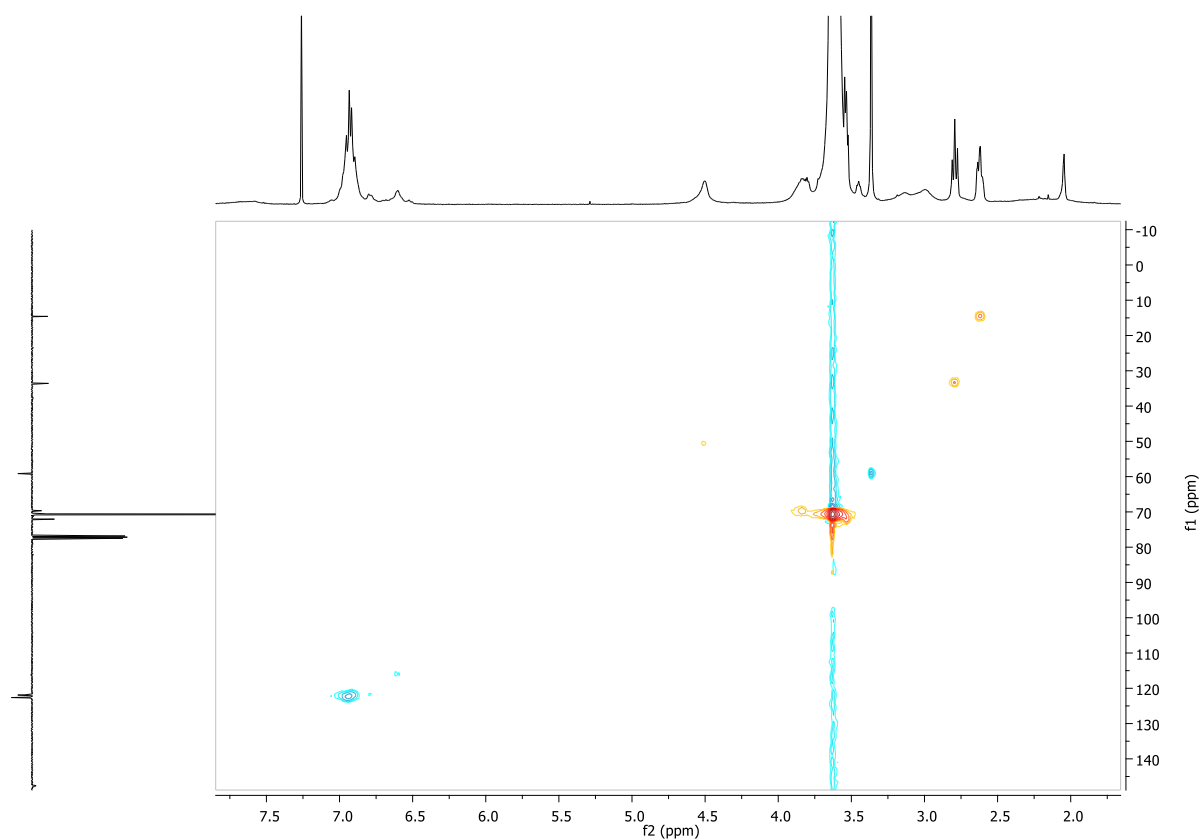


Espectro COSY ^1H - ^1H de $\text{G0(alquino)}_3(\text{PEG})_3$ en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

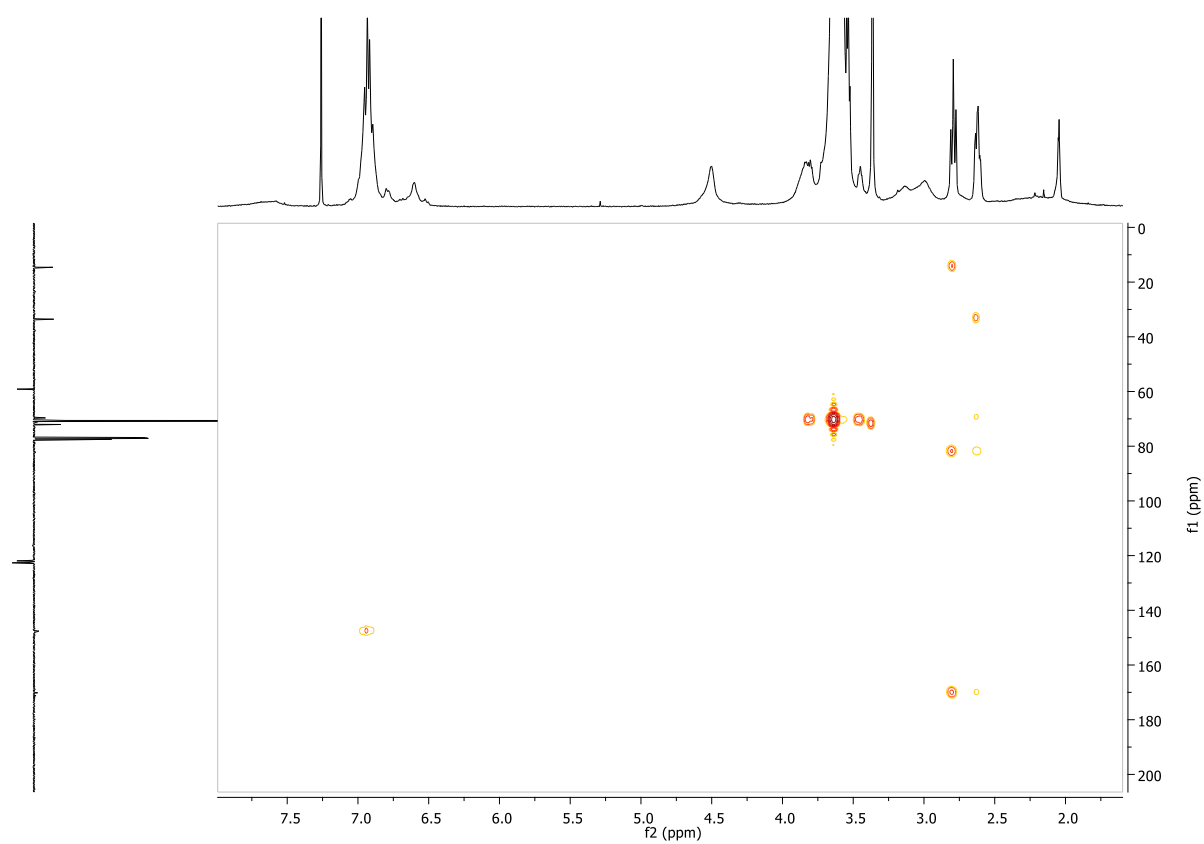
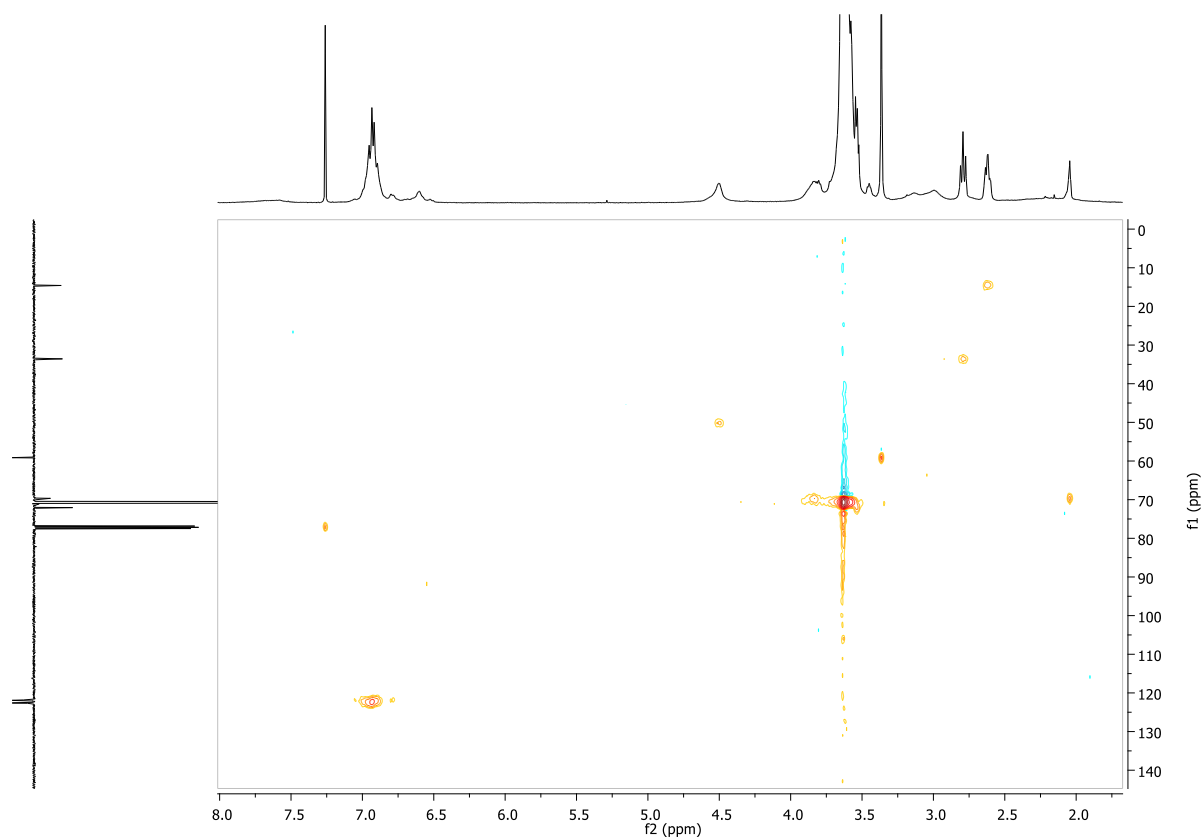


Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -APT de G0(alkyno)₃(PEG)₃ en CDCl₃

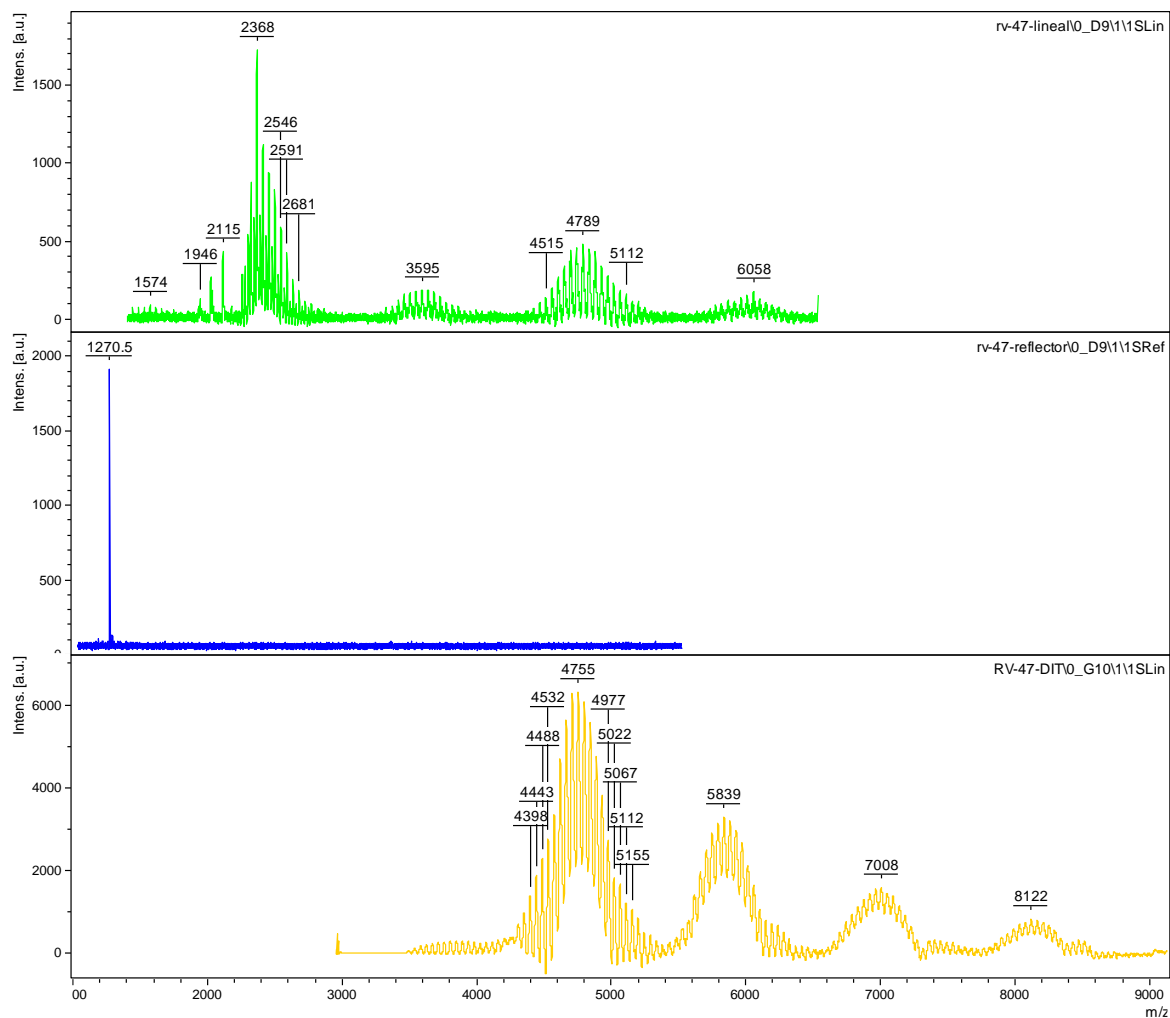


Espectro HSQC de G0(alkyno)₃(PEG)₃ en CDCl₃

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

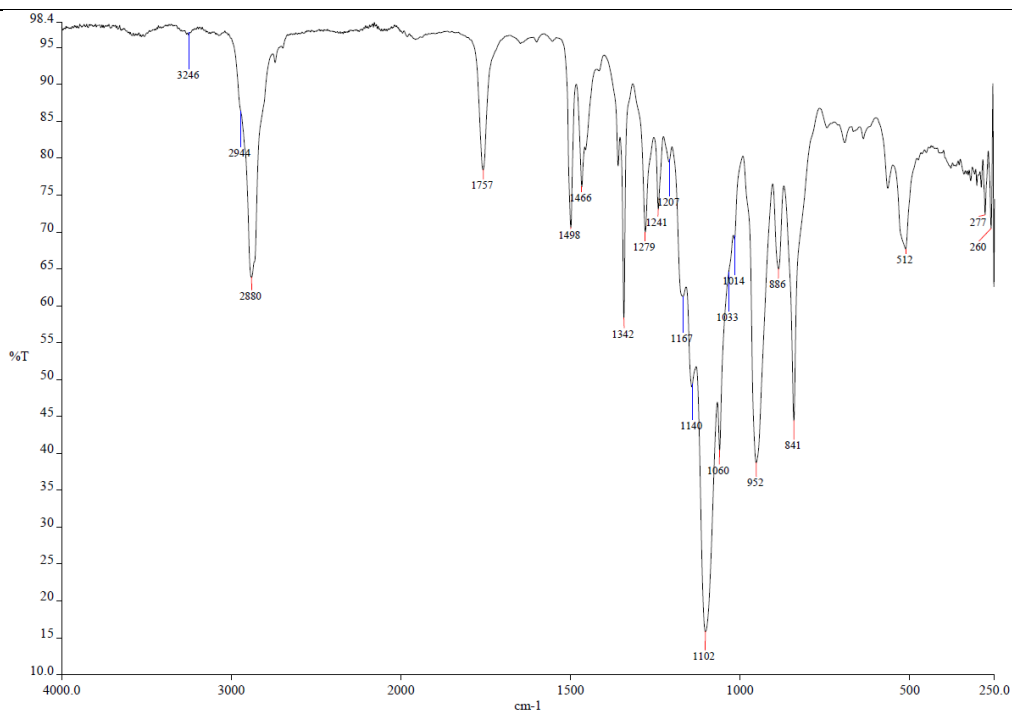


IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



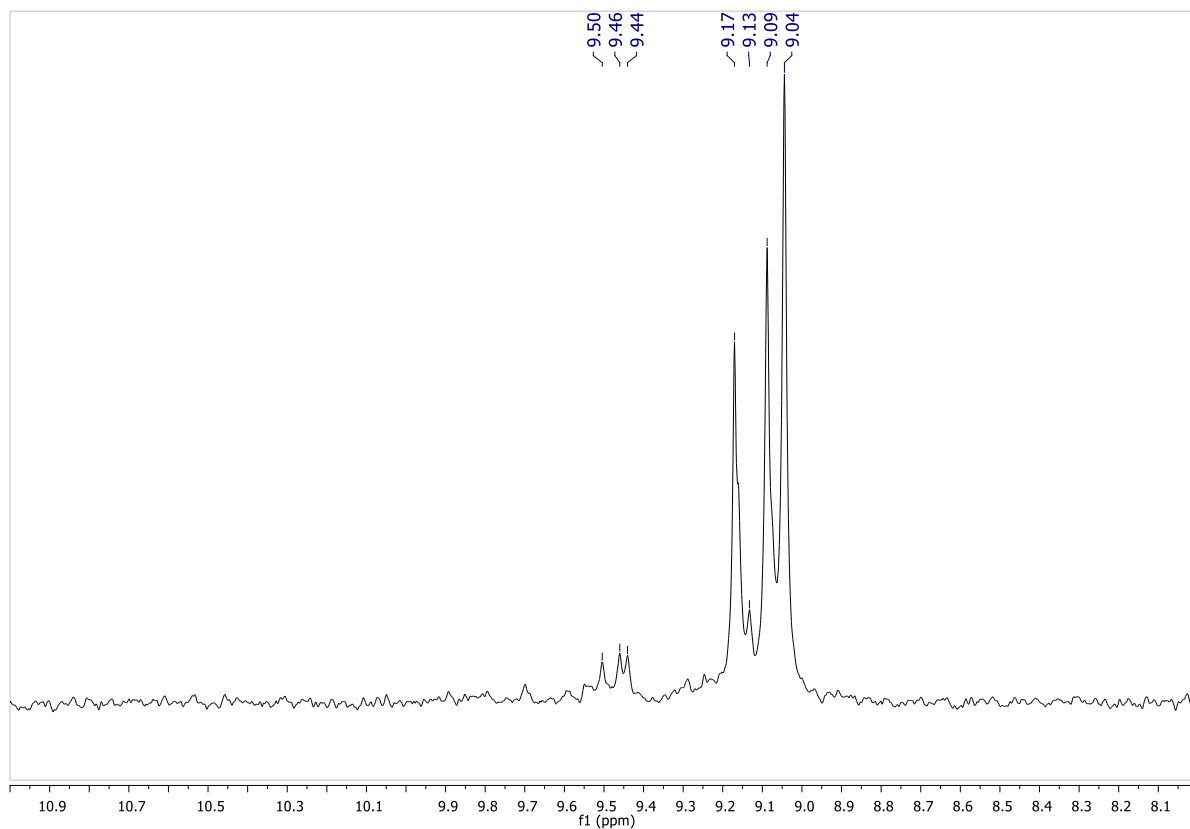
Espectro de masas MALDI+ de $G0(\text{alquino})_3(\text{PEG})_3$ en ditranol

DATOS DEL TRIMERO $G0(\text{alquino})_2(\text{PEG})_4$

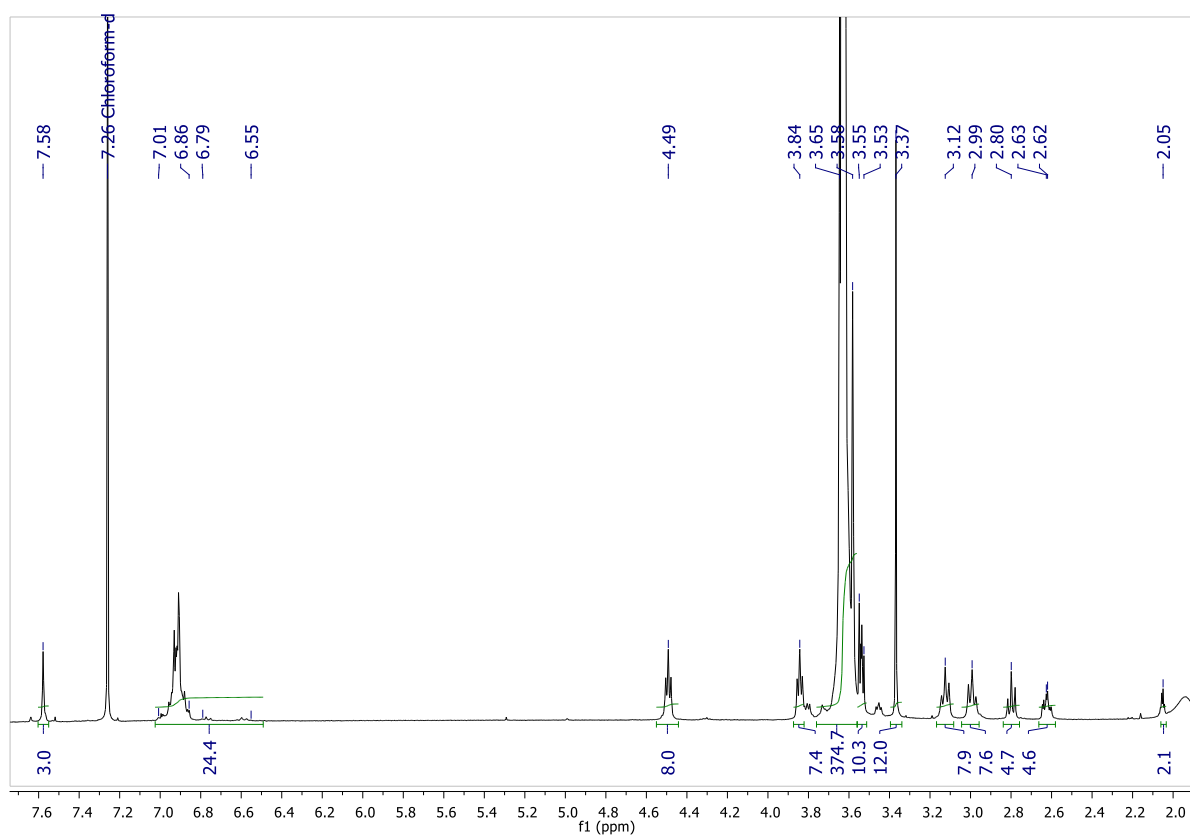


Espectro IR de $G0(\text{alquino})_2(\text{PEG})_4$

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

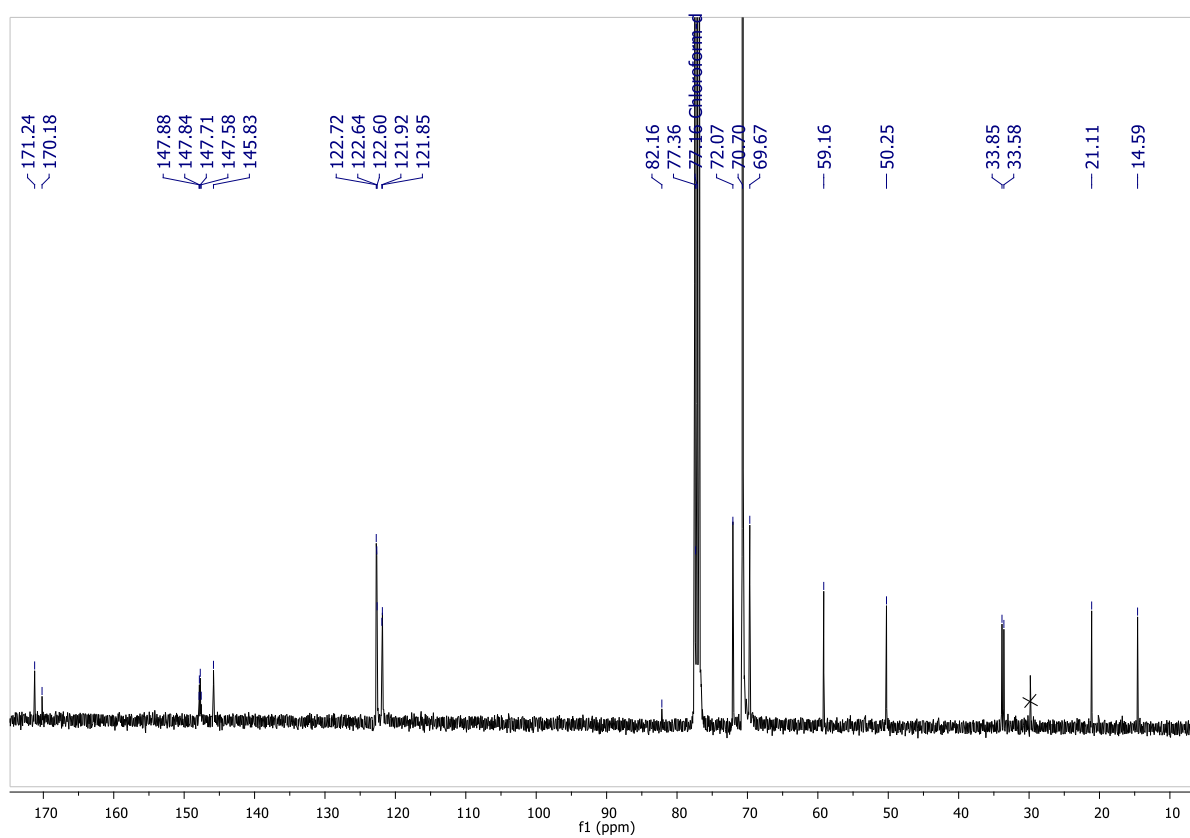
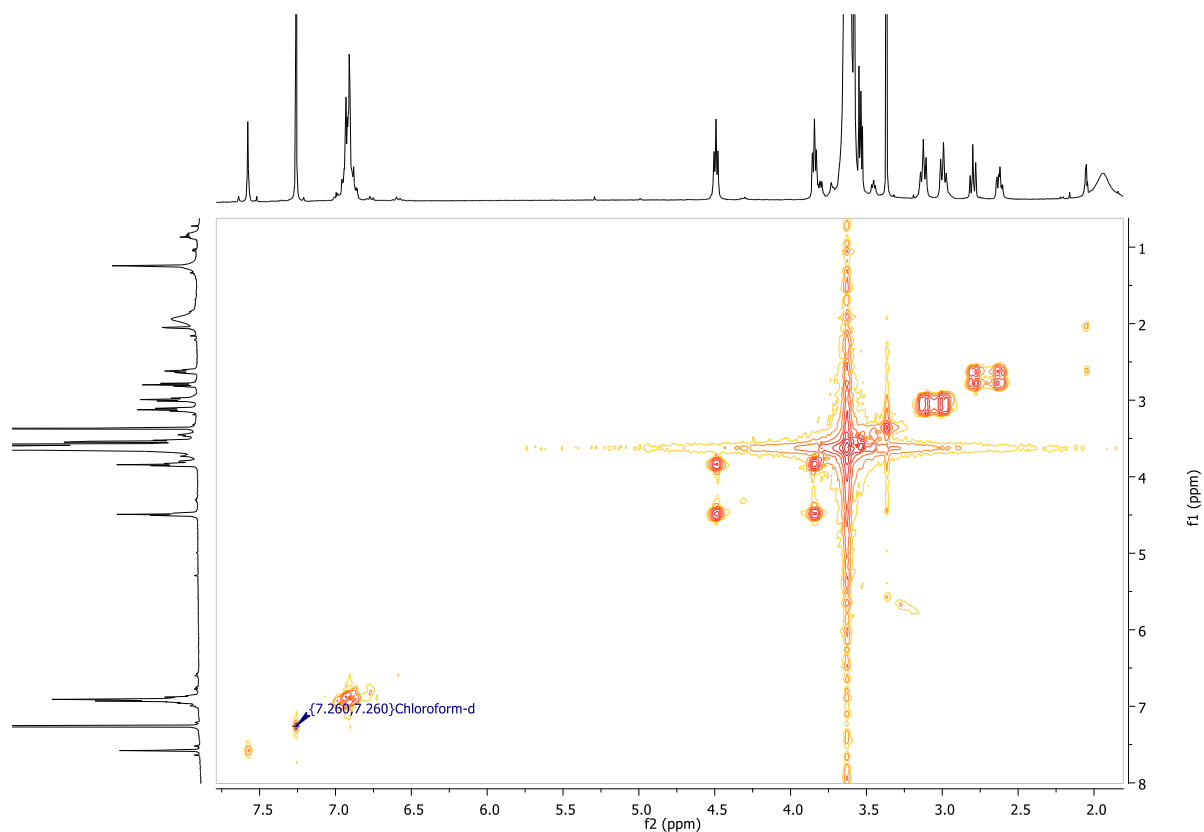


Espectro RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **G0(alquino)₂(PEG)₄** en CDCl₃

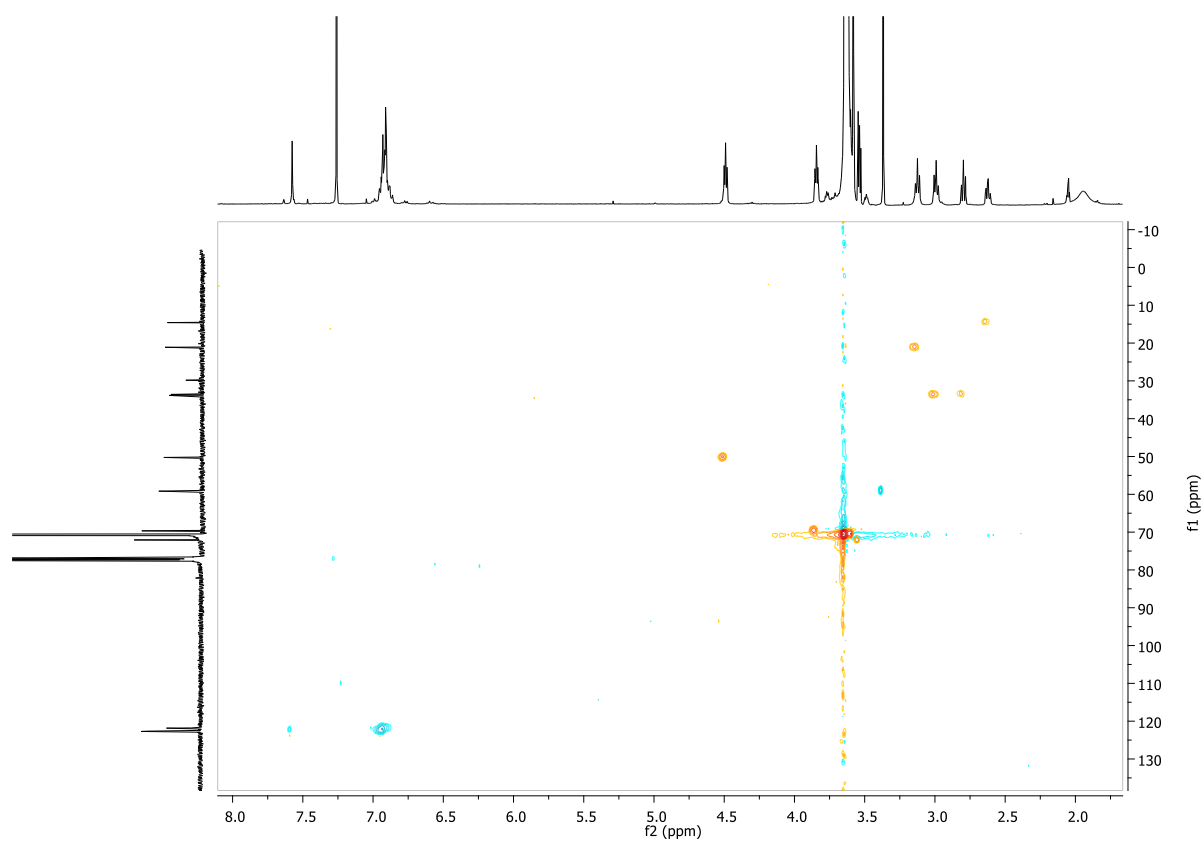


Espectro RMN de ^1H de **G0(alquino)₂(PEG)₄** en CDCl₃

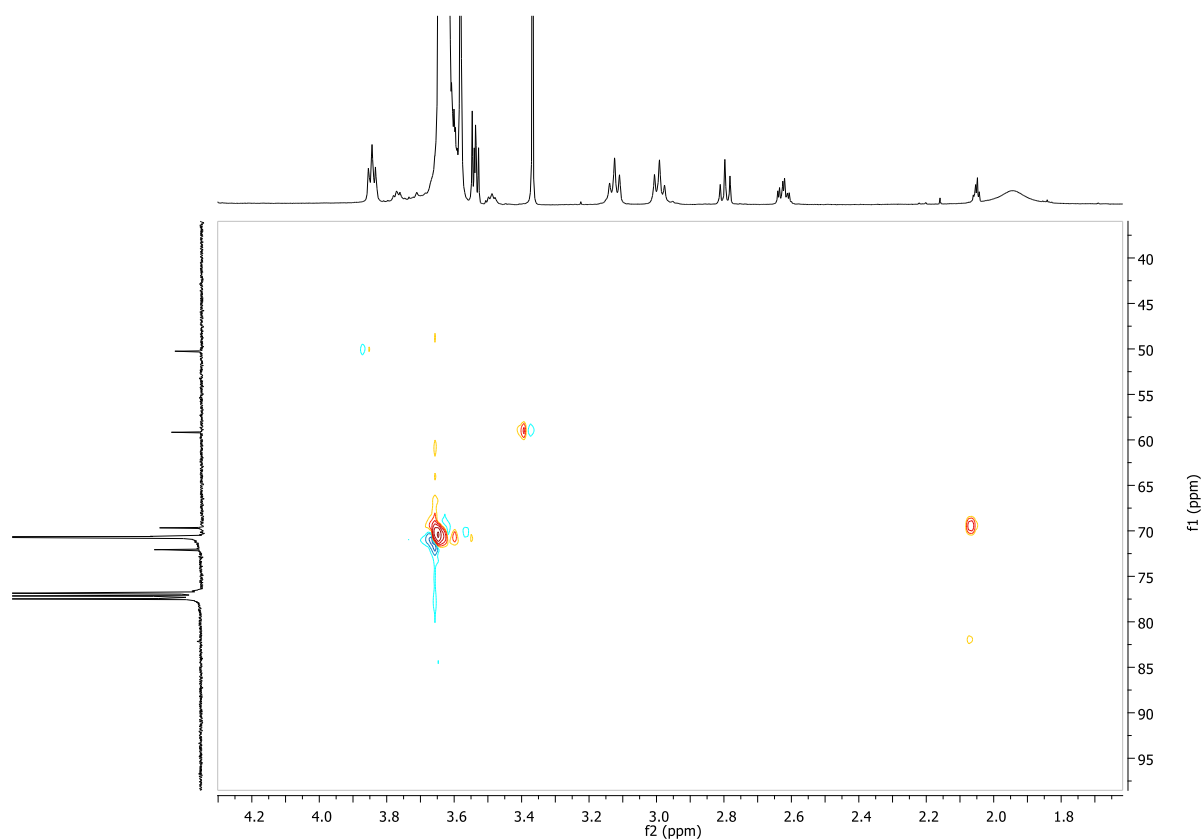
IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

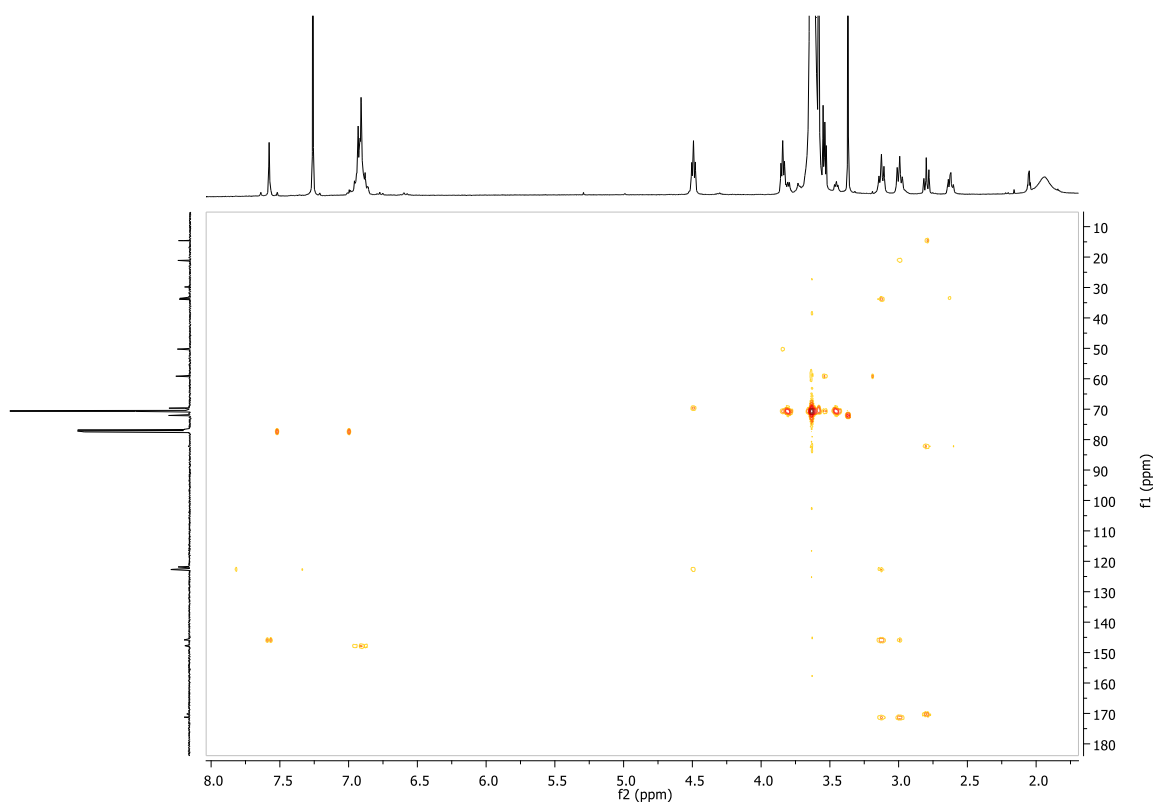


Espectro HSQC de $\text{G0(alkyne)}_2(\text{PEG})_4$ en CDCl_3

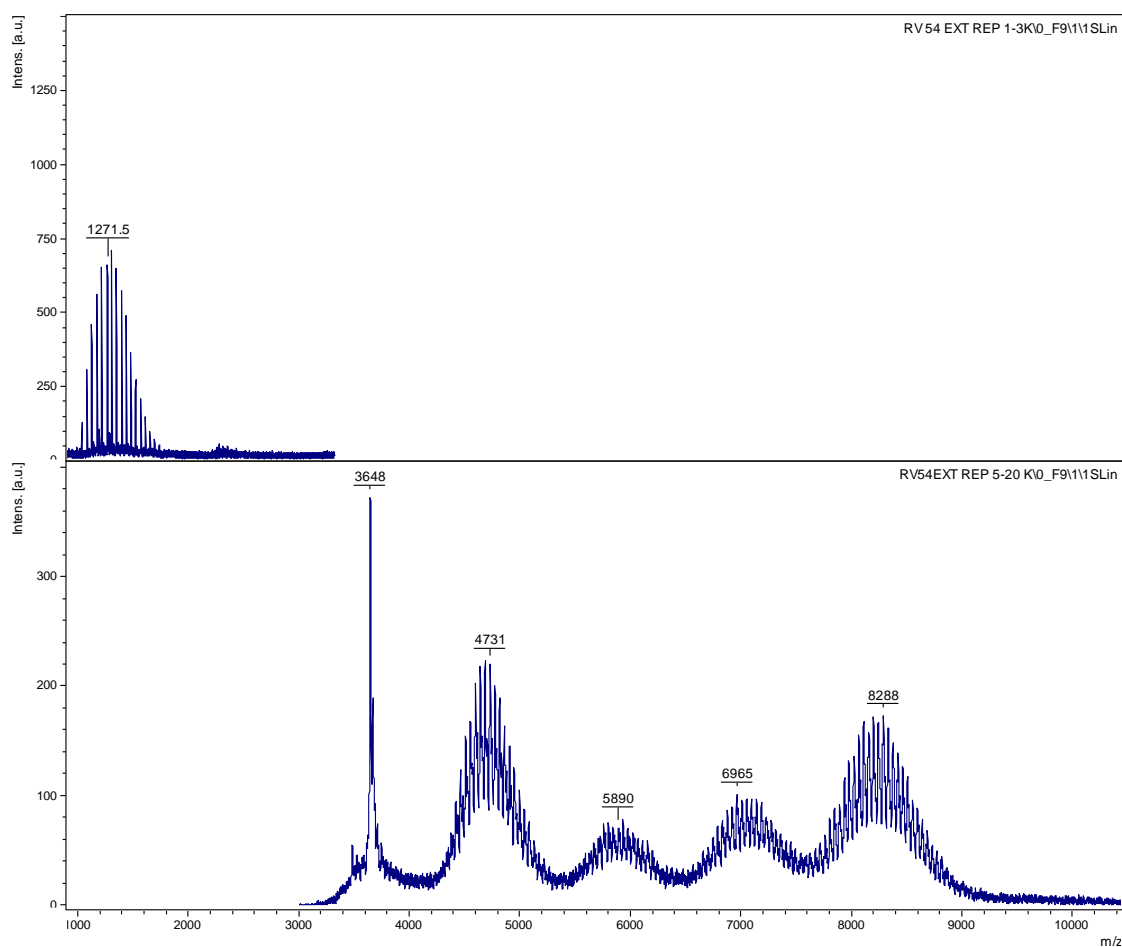


Espectro HSQC ($J=250\text{Hz}$) de $\text{G0(alkyne)}_2(\text{PEG})_4$ en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



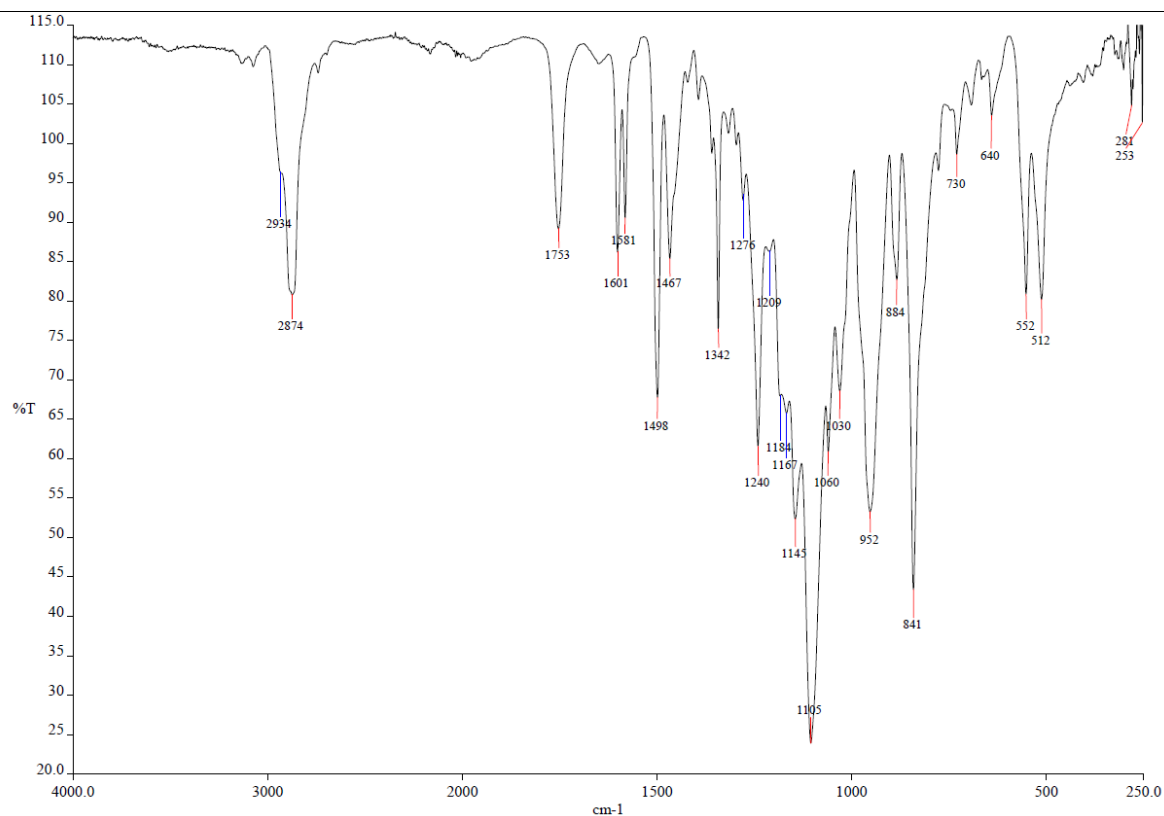
Espectro HMBC de **G0(alquino)₂(PEG)₄** en CDCl_3



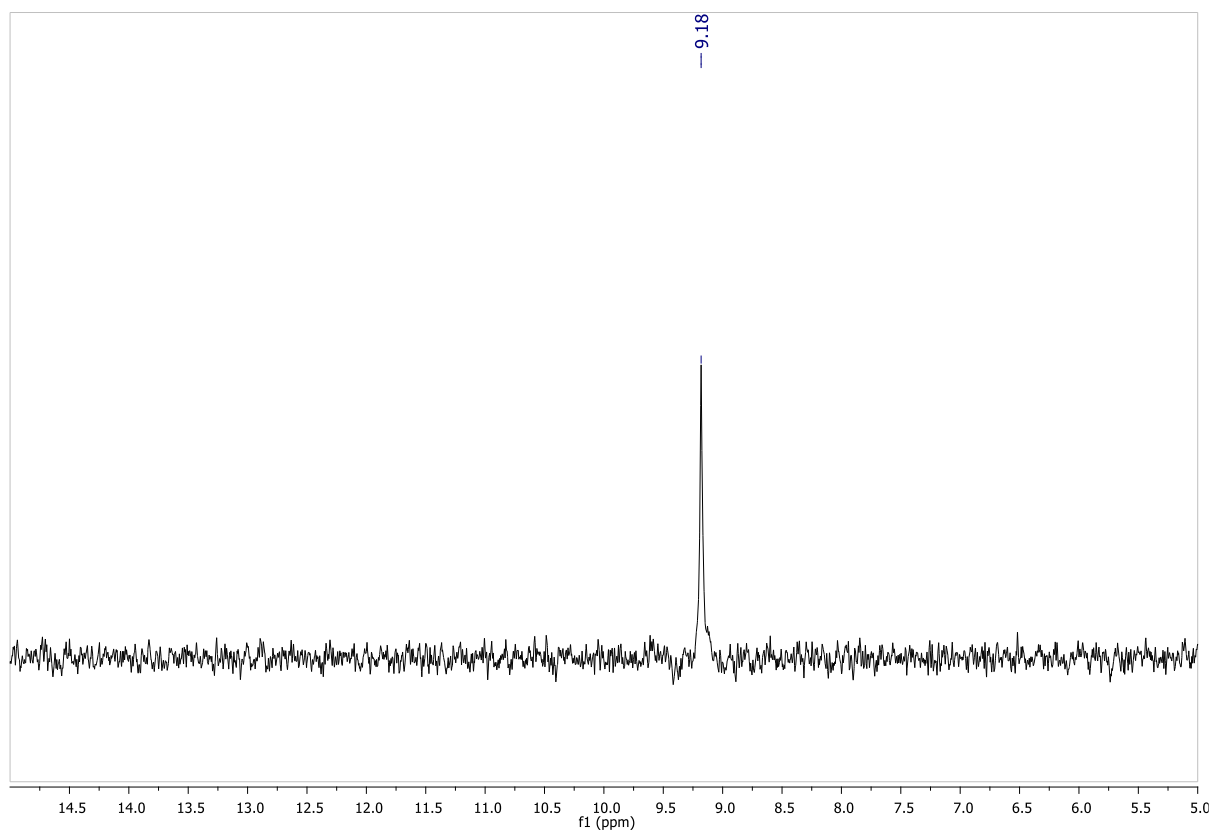
Espectro de masas MALDI+ de **G0(alquino)₂(PEG)₄** en ditranol

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

DATOS DEL TRIMERO $G0(AZO-iBuO)_4(PEG)_2$

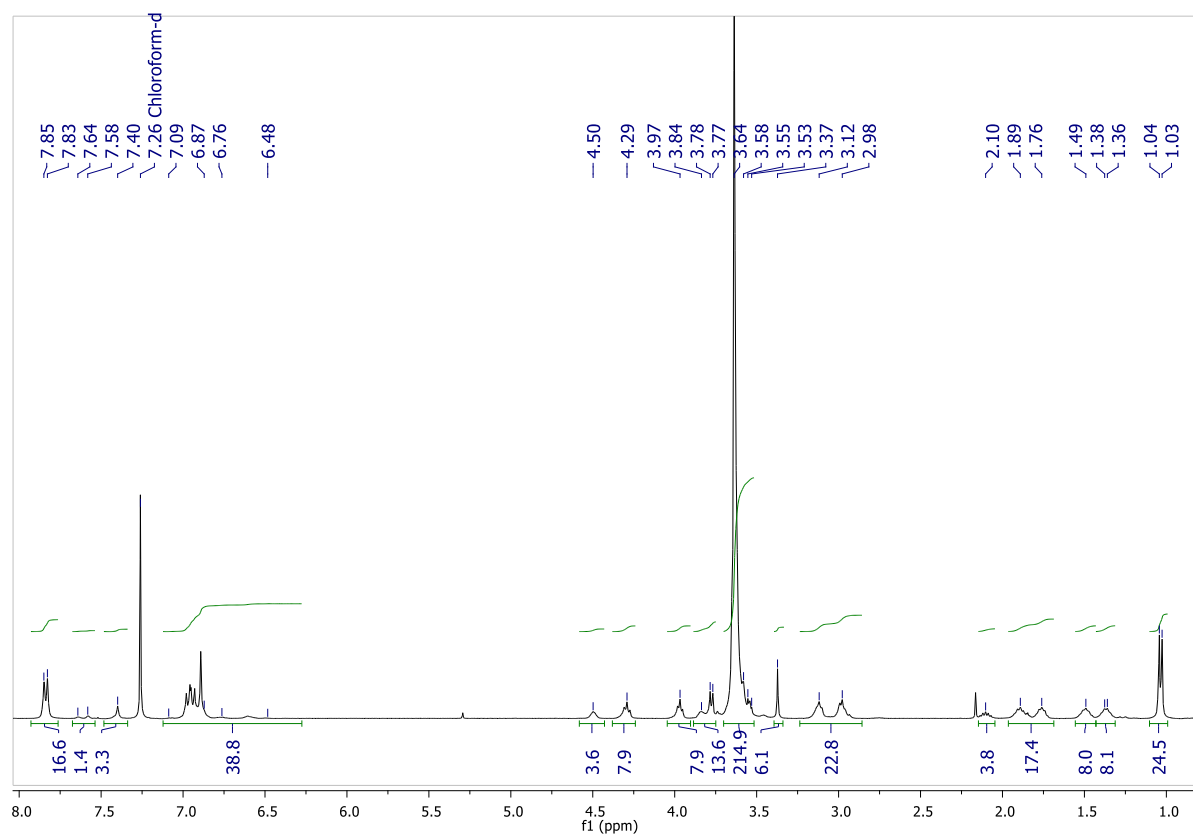


Espectro IR de $G0(AZO-iBuO)_4(PEG)_2$

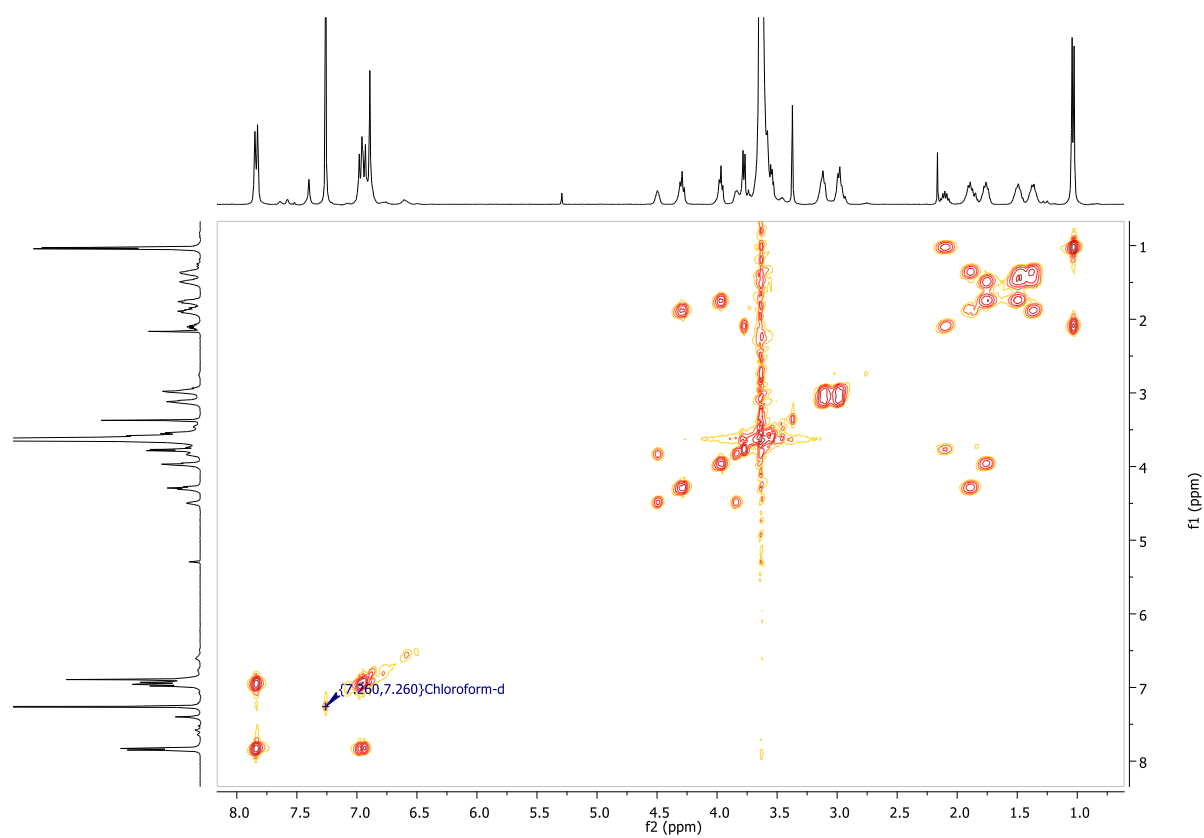


Espectro RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de $G0(Azo-iBuO)_4(PEG)_2$ en $CDCl_3$

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

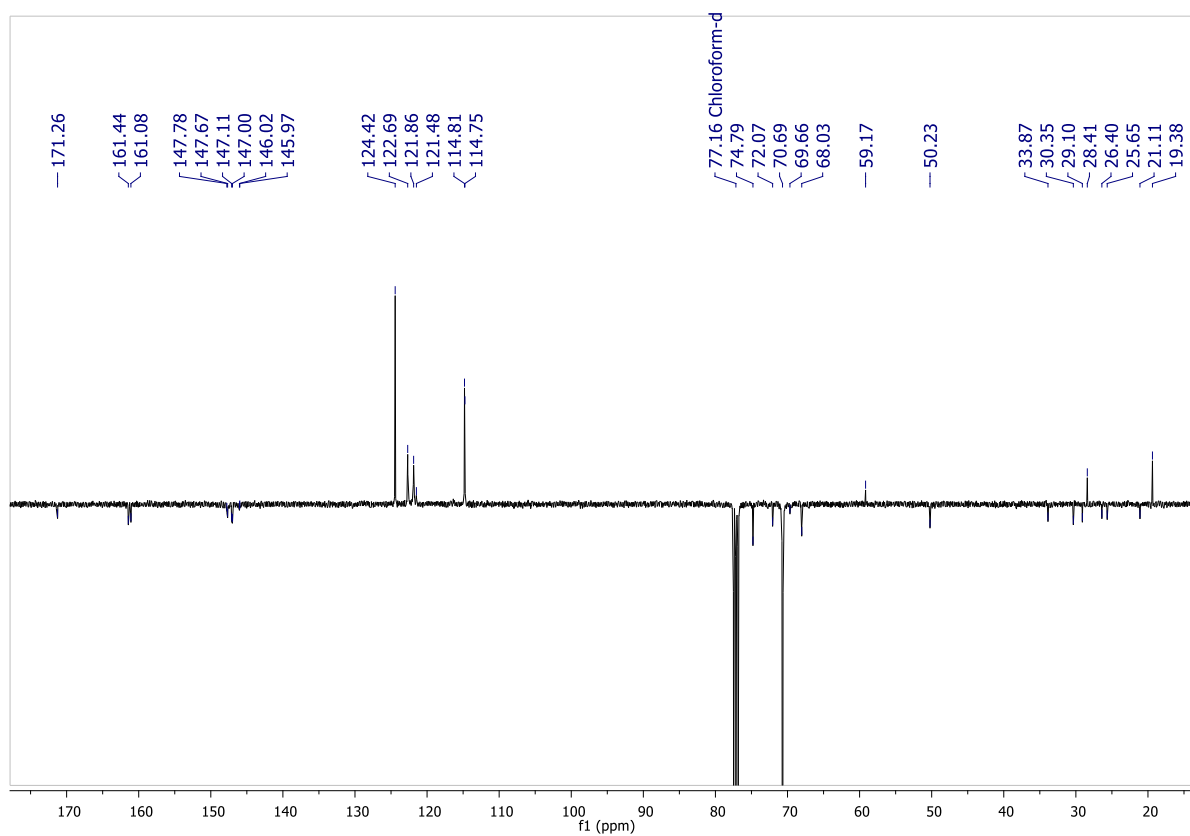


Espectro RMN de ^1H de $\text{G0(AZO-iBuO)}_4(\text{PEG})_2$ en CDCl_3

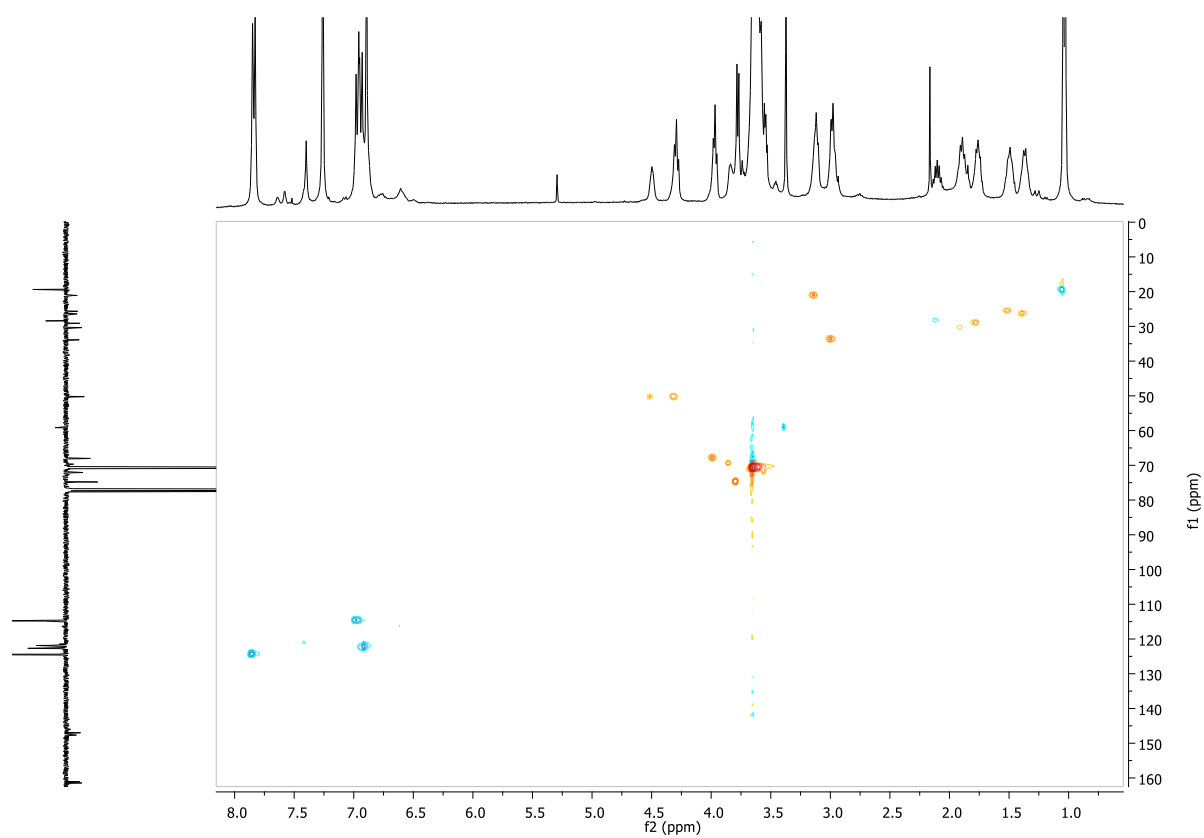


Espectro COSY ^1H - ^1H de $\text{G0(AZO-iBuO)}_4(\text{PEG})_2$ en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

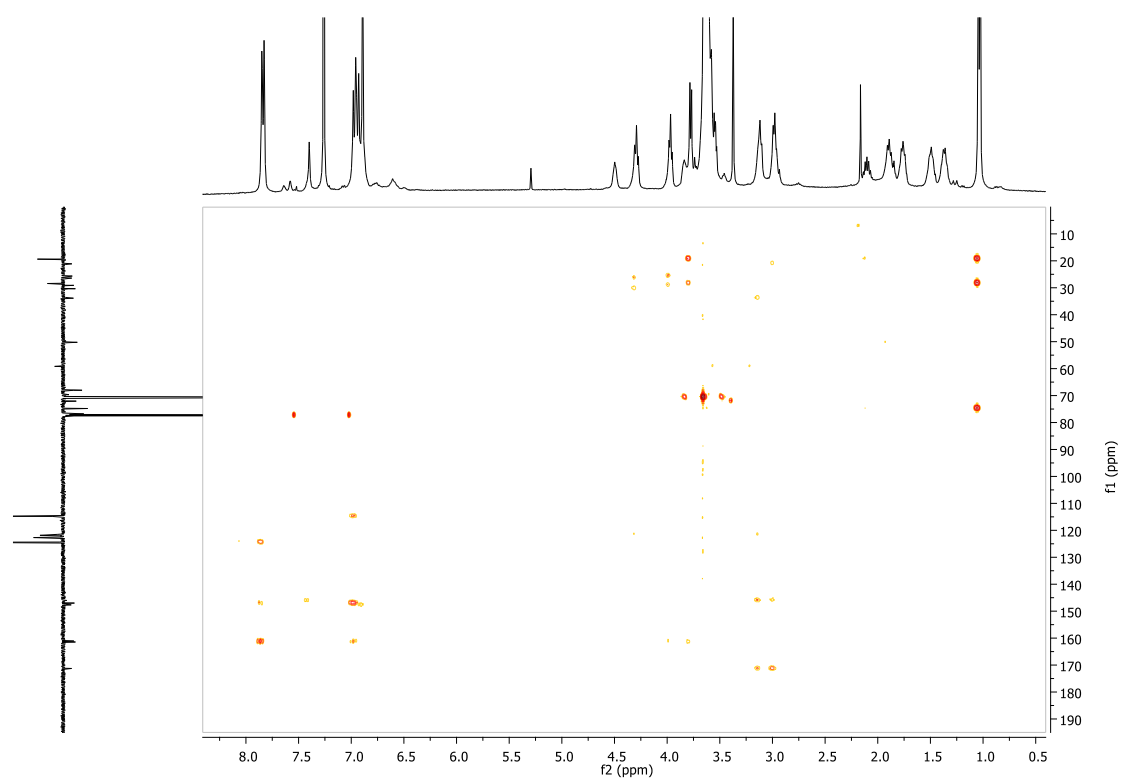


Espectro APT de $G_0(\text{AZO-iBuO})_4(\text{PEG})_2$ en CDCl_3

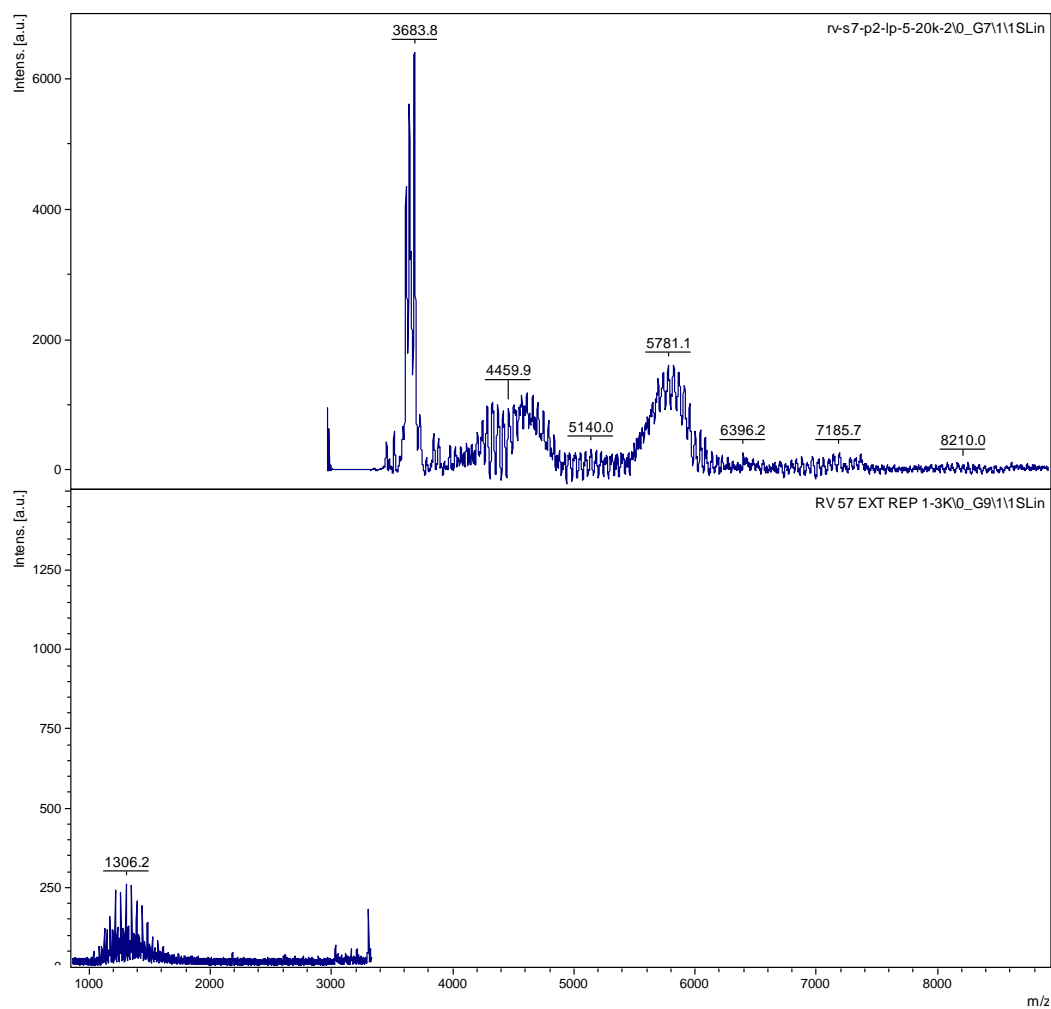


Espectro HSQC de $G_0(\text{AZO-iBuO})_4(\text{PEG})_2$ en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



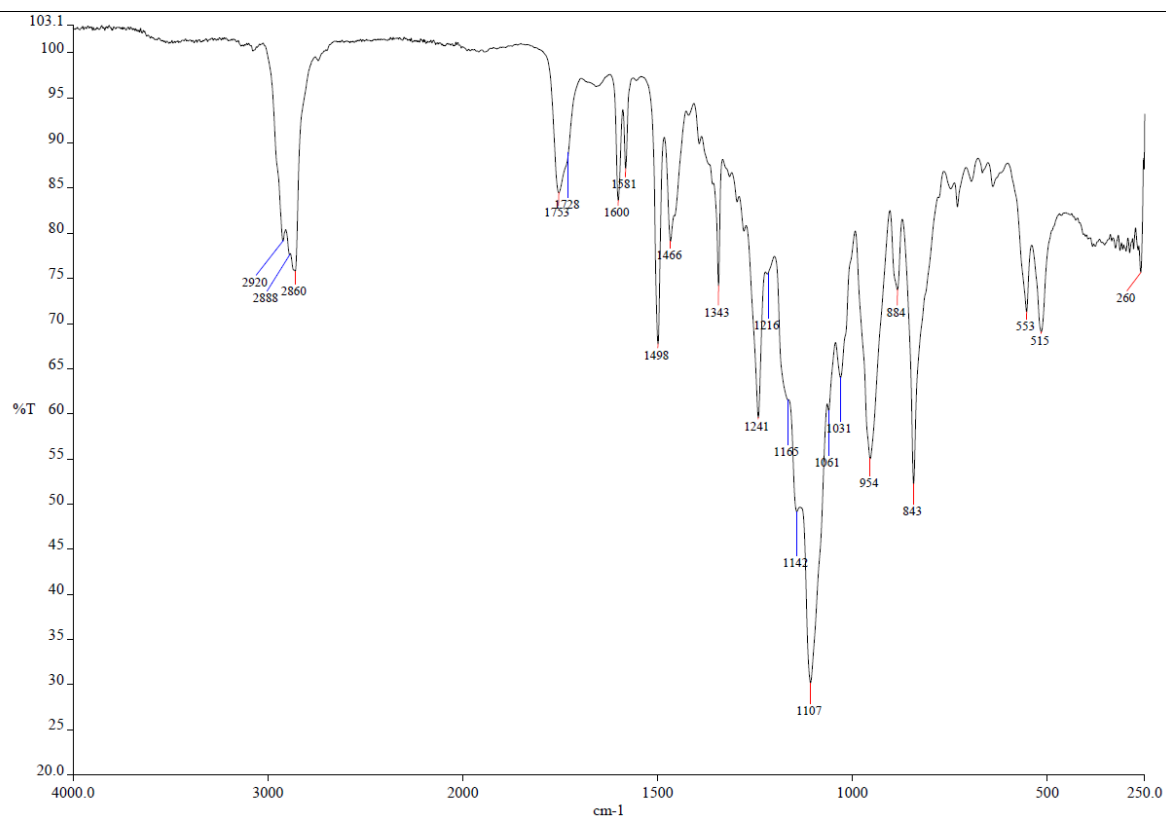
Espectro HMBC de **G0(AZO-iBuO)₄(PEG)₂** en CDCl₃



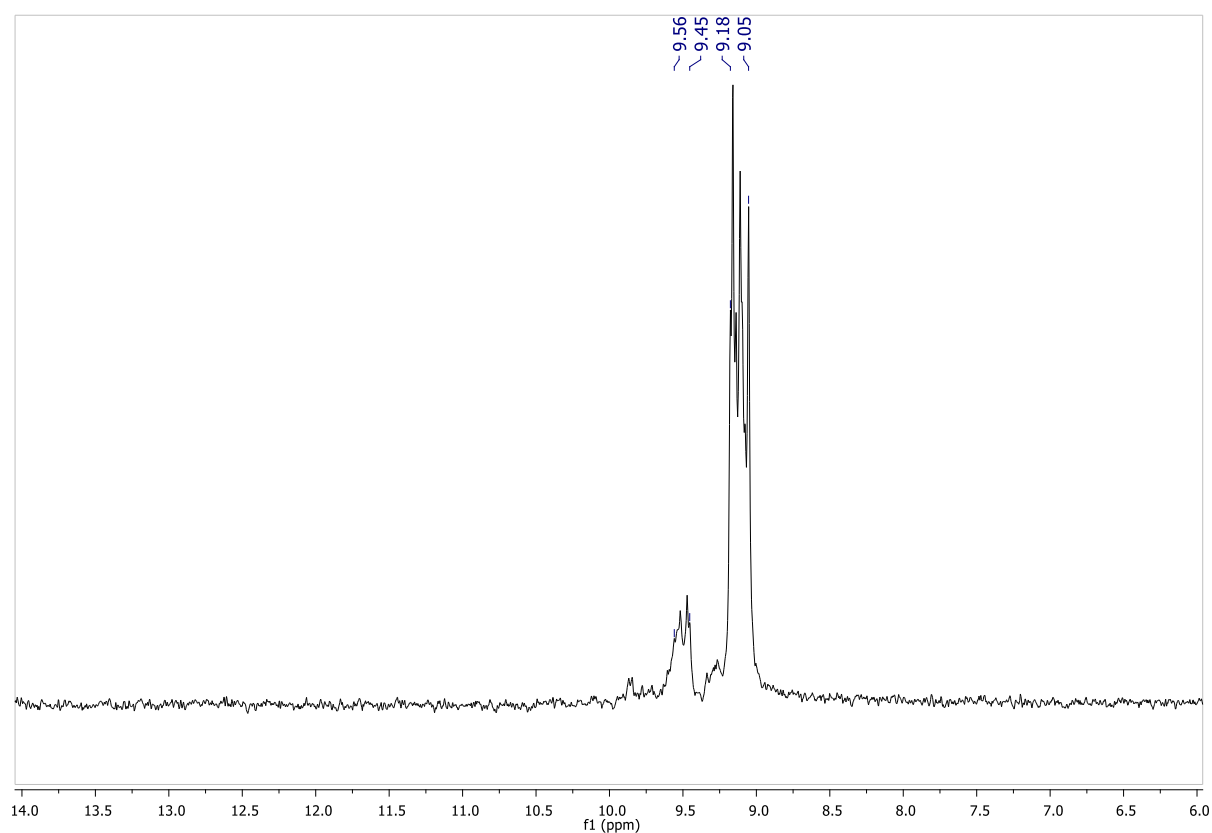
Espectro de masas MALDI+ de **G0(AZO-iBuO)₄(PEG)₂** en ditranol

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

DATOS DEL TRIMERO $G0(AZO-iBuO)_3(PEG)_3$

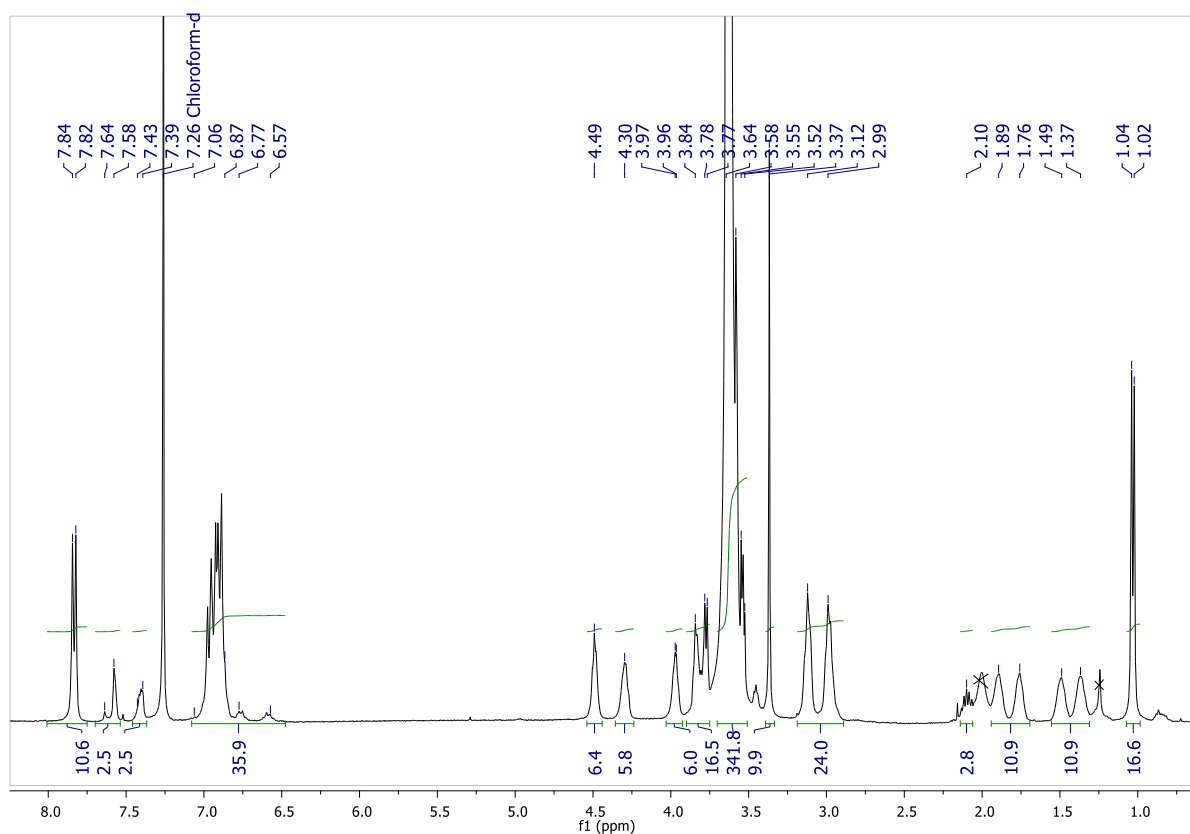


Espectro IR de $G0(Azo-iBuO)_3(PEG)_3$

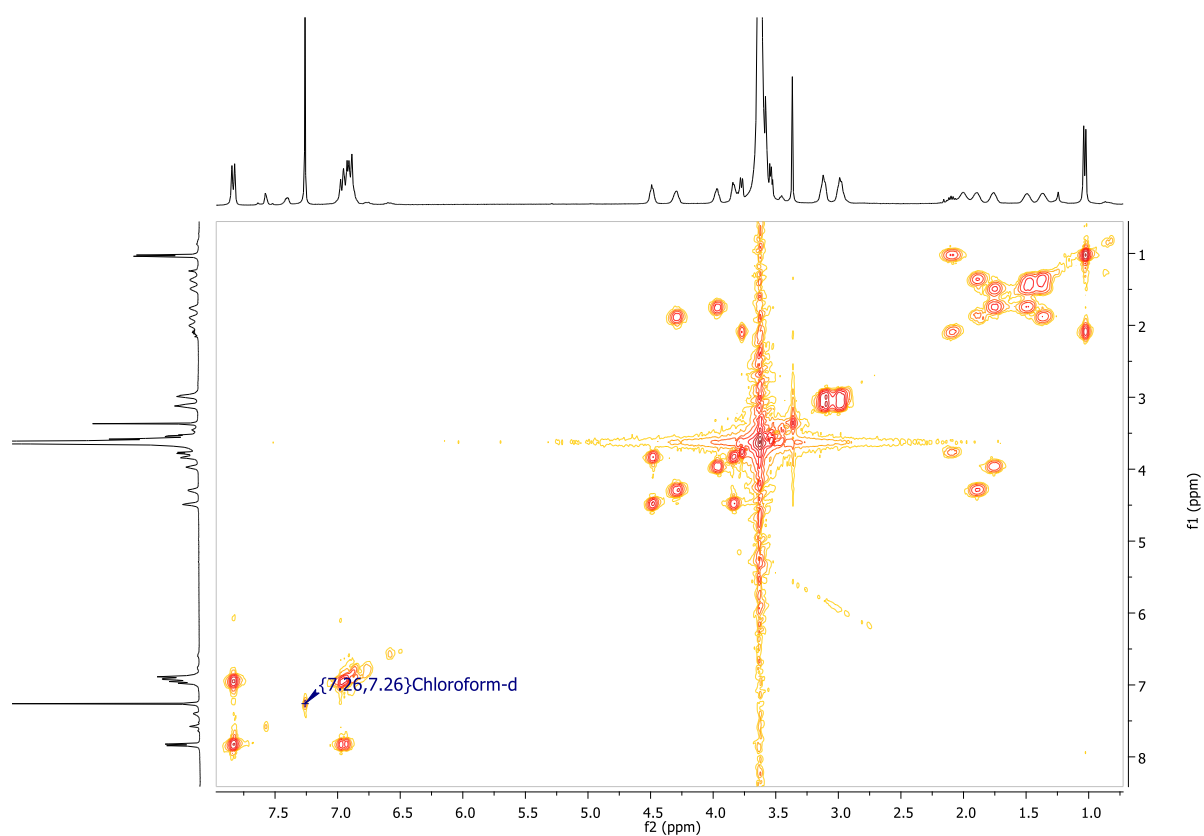


Espectro RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de $G0(Azo-iBuO)_3(PEG)_3$ en $CDCl_3$

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

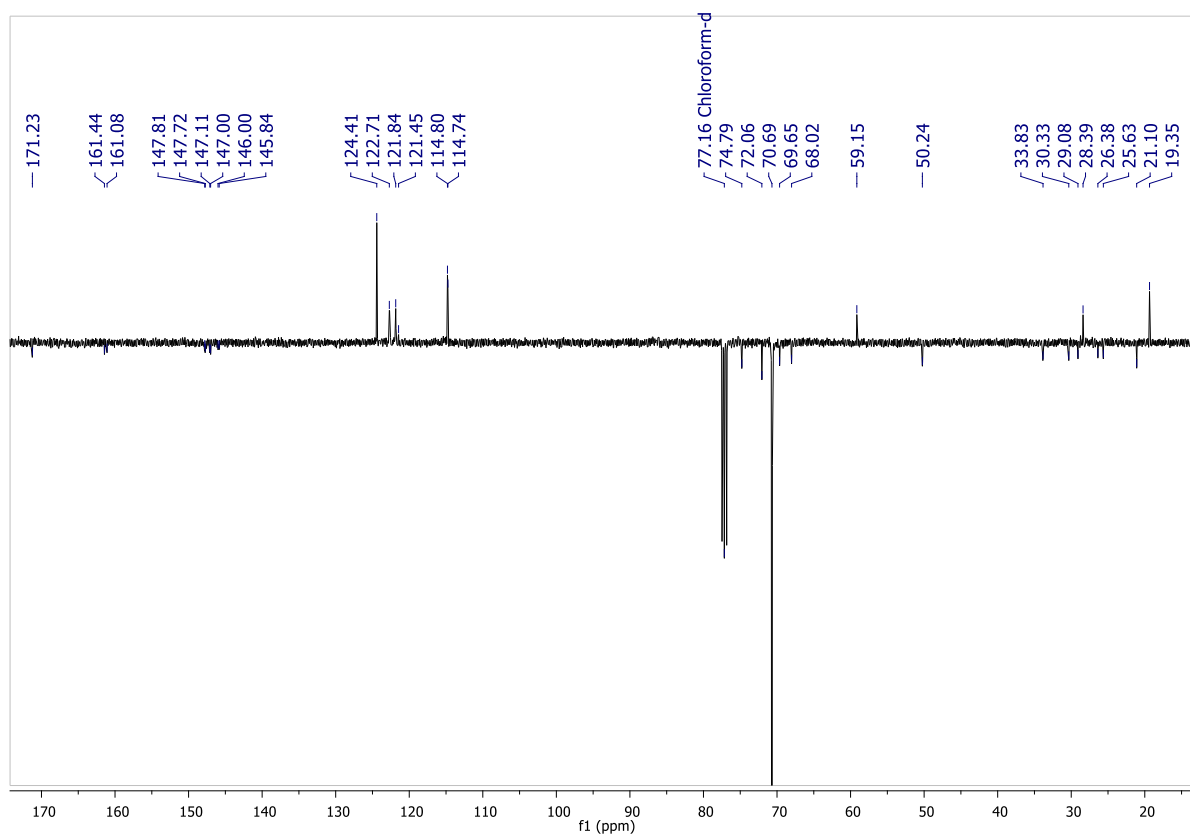


Espectro RMN de ^1H de $\text{G0(Azo-iBuO)}_3(\text{PEG})_3$ en CDCl_3

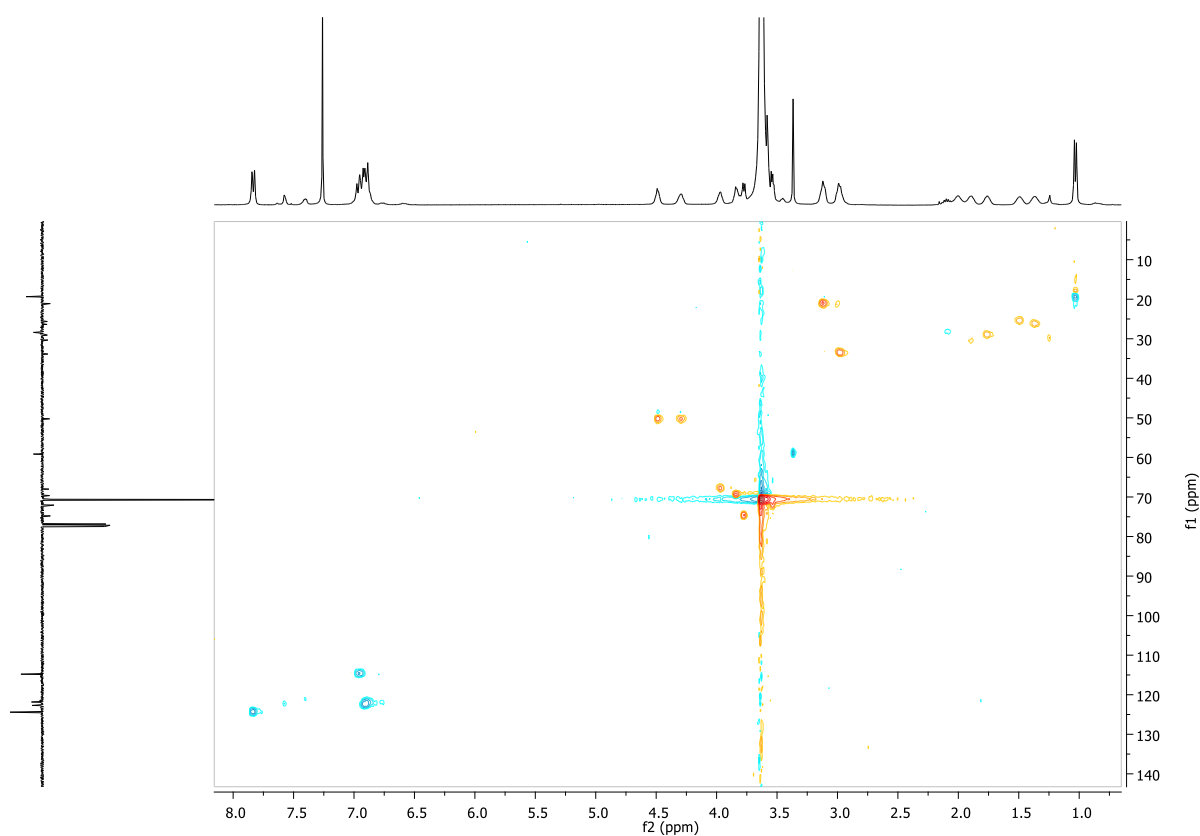


Espectro COSY ^1H - ^1H de $\text{G0(Azo-iBuO)}_3(\text{PEG})_3$ en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

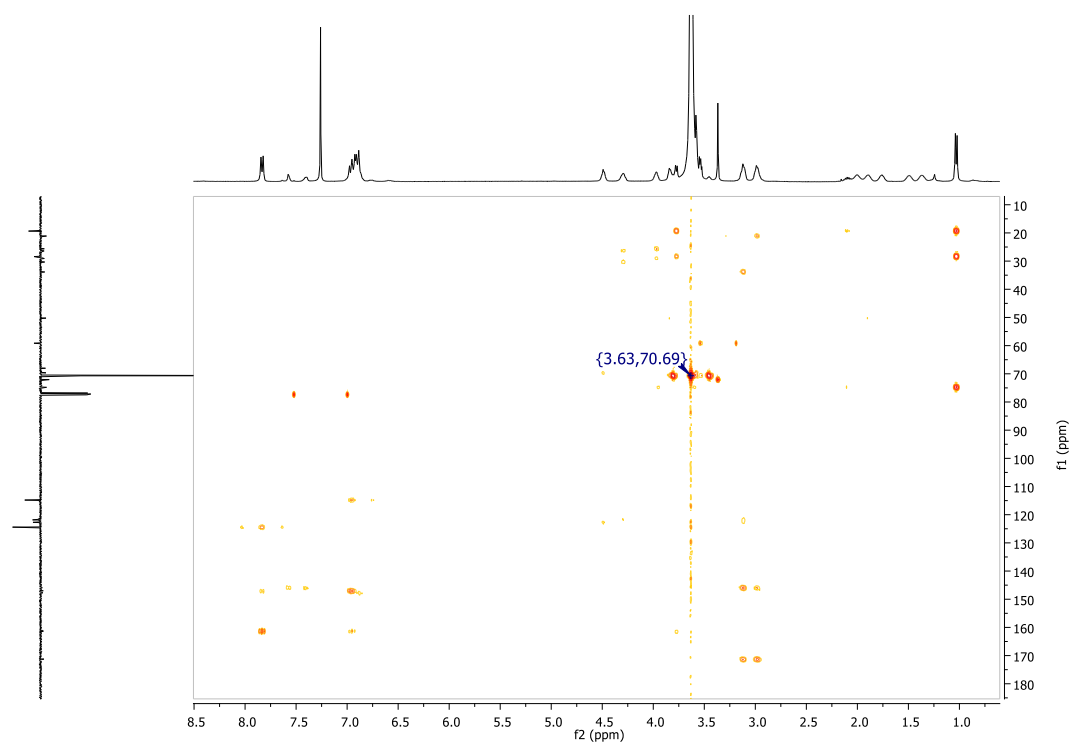


Espectro APT de $G0(Azo-iBuO)_3(PEG)_3$ en $CDCl_3$

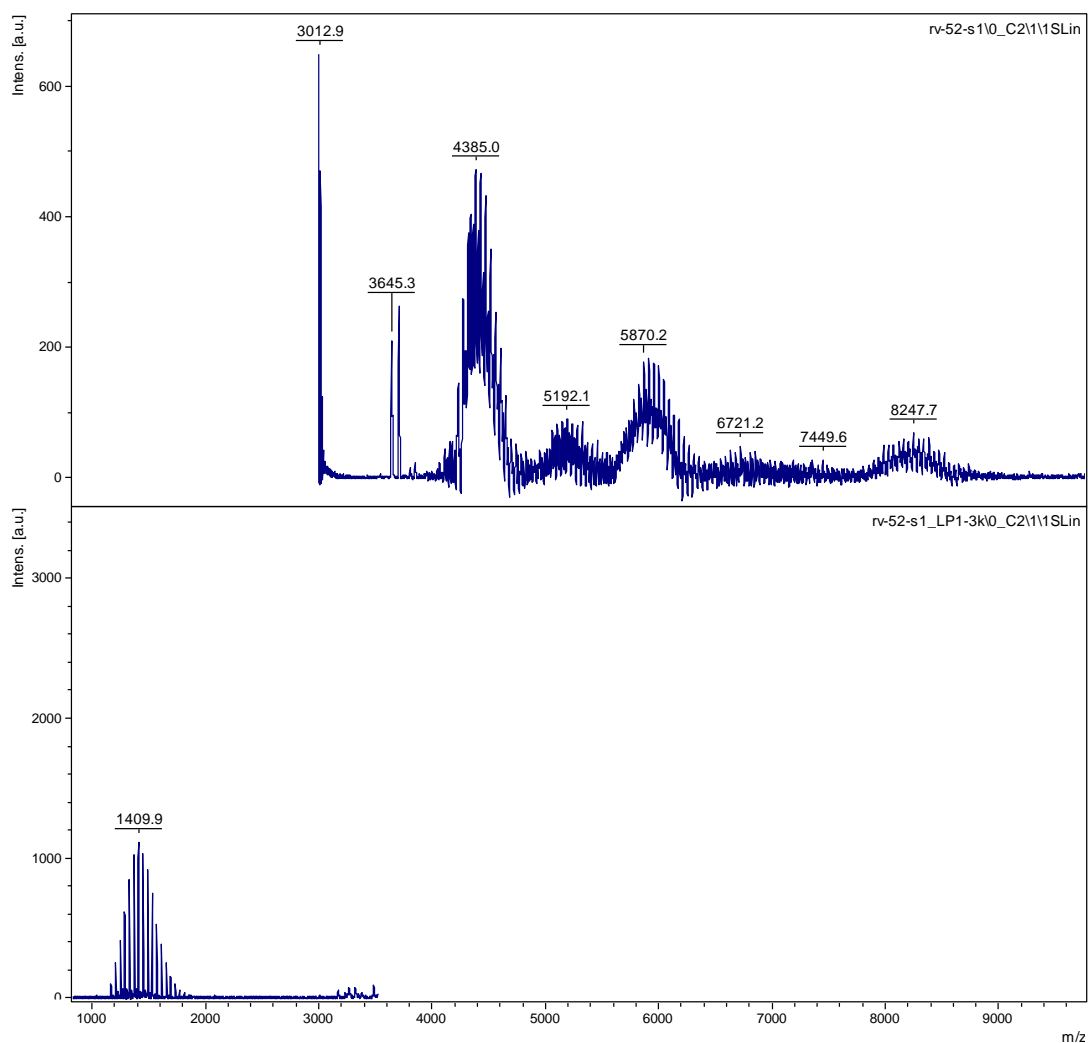


Espectro HSQC de $G0(Azo-iBuO)_3(PEG)_3$ en $CDCl_3$

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



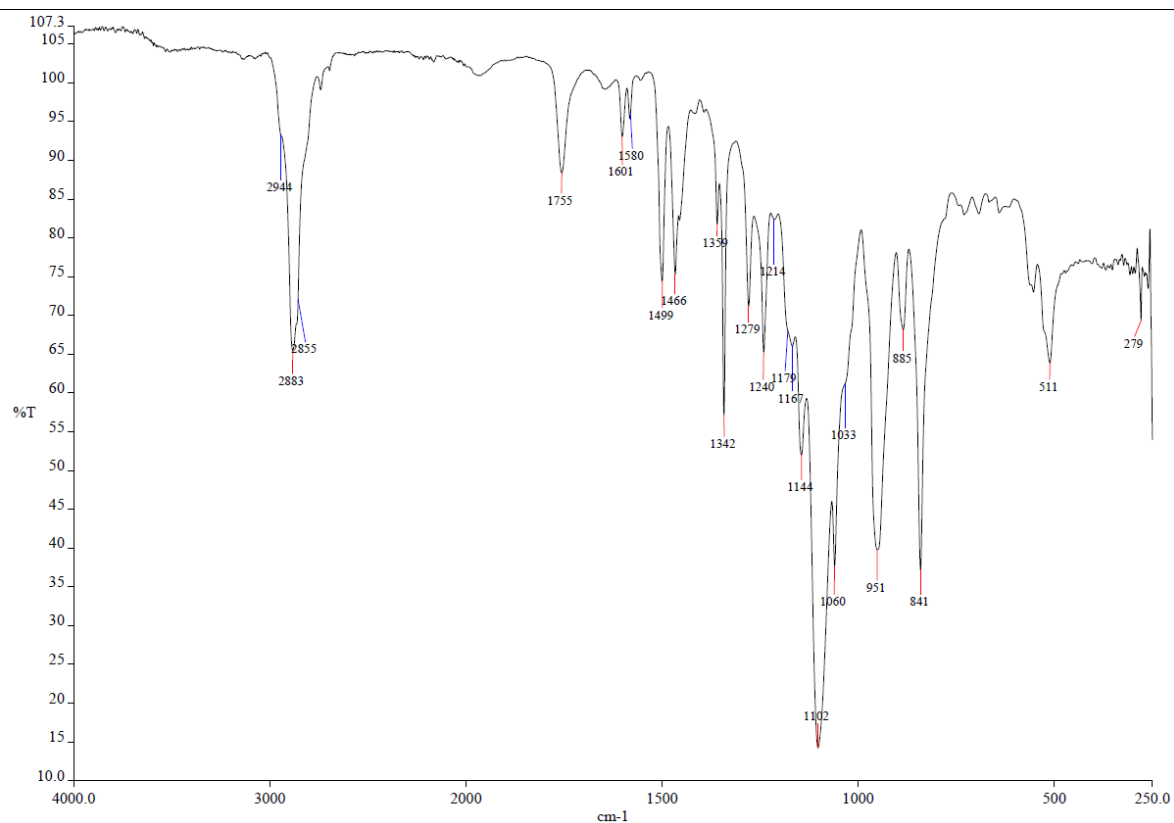
Espectro HMBC de $G0(Azo-iBuO)_3(PEG)_3$ en $CDCl_3$



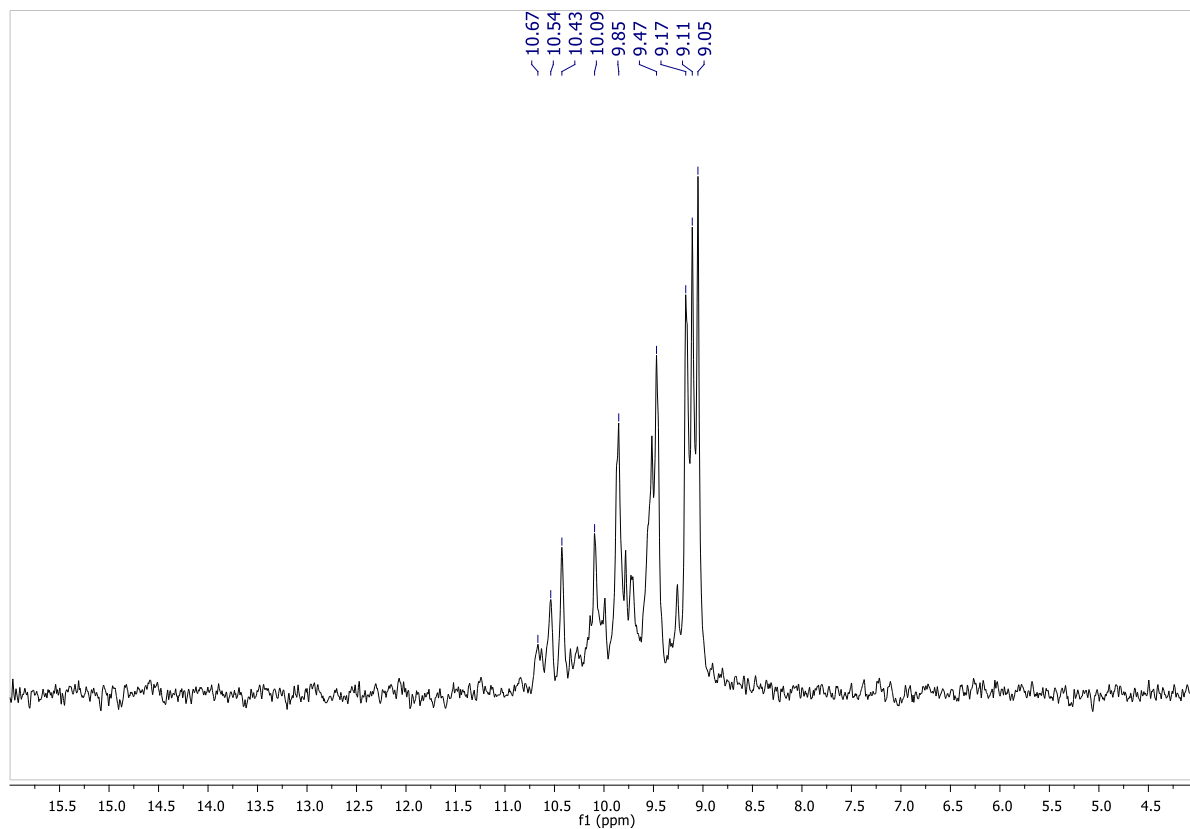
Espectro de masas MALDI+ de $G0(AZO-iBuO)_3(PEG)_3$ en ditranol

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

DATOS DEL TRIMERO $G0(AZO-iBuO)_2(PEG)_4$

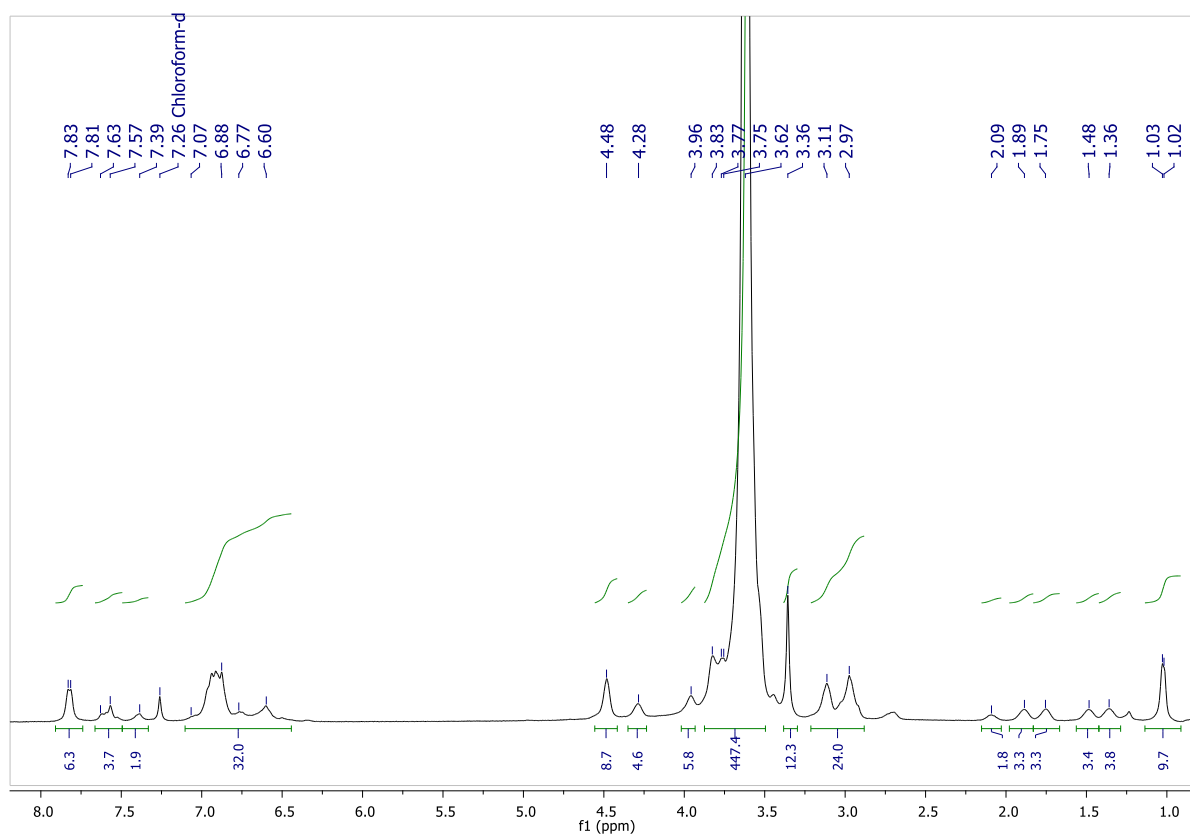


Espectro IR de $G0(AZO-iBuO)_2(PEG)_4$

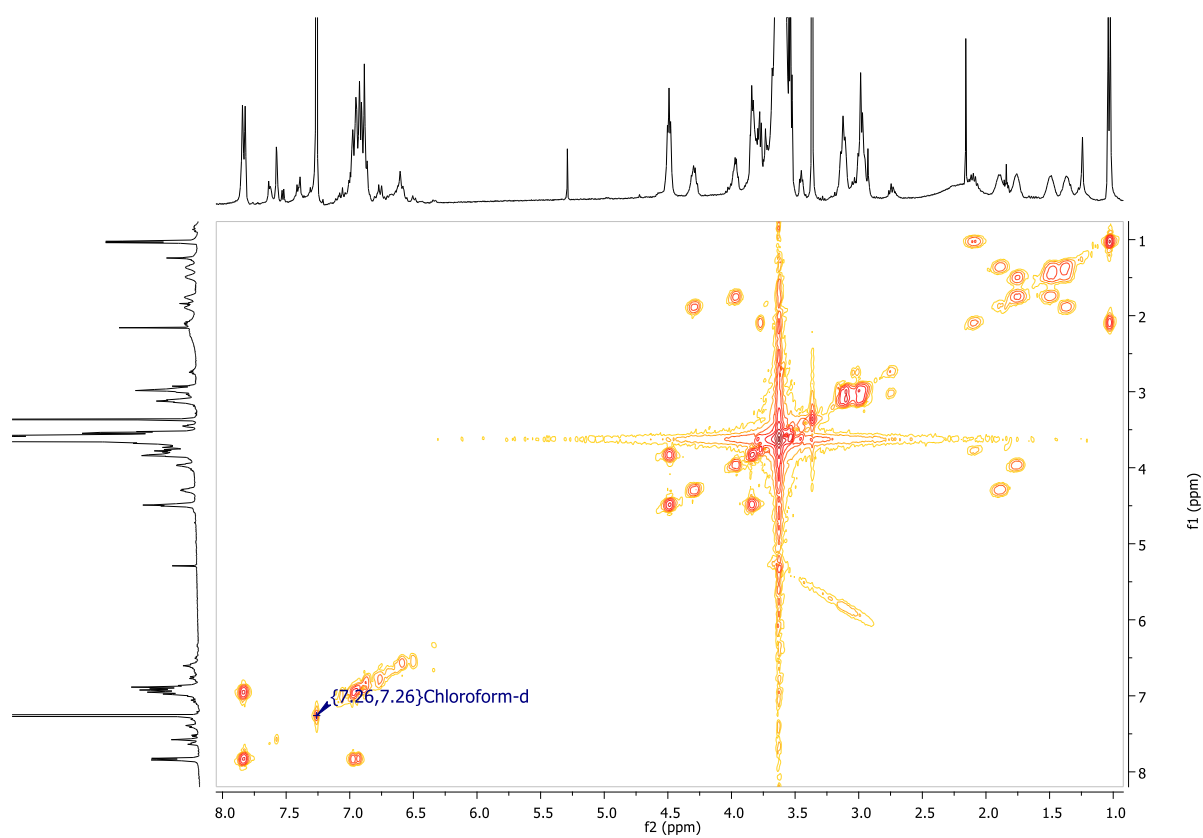


Espectro RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de $G0(Azo-iBuO)_2(PEG)_4$ en $CDCl_3$

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

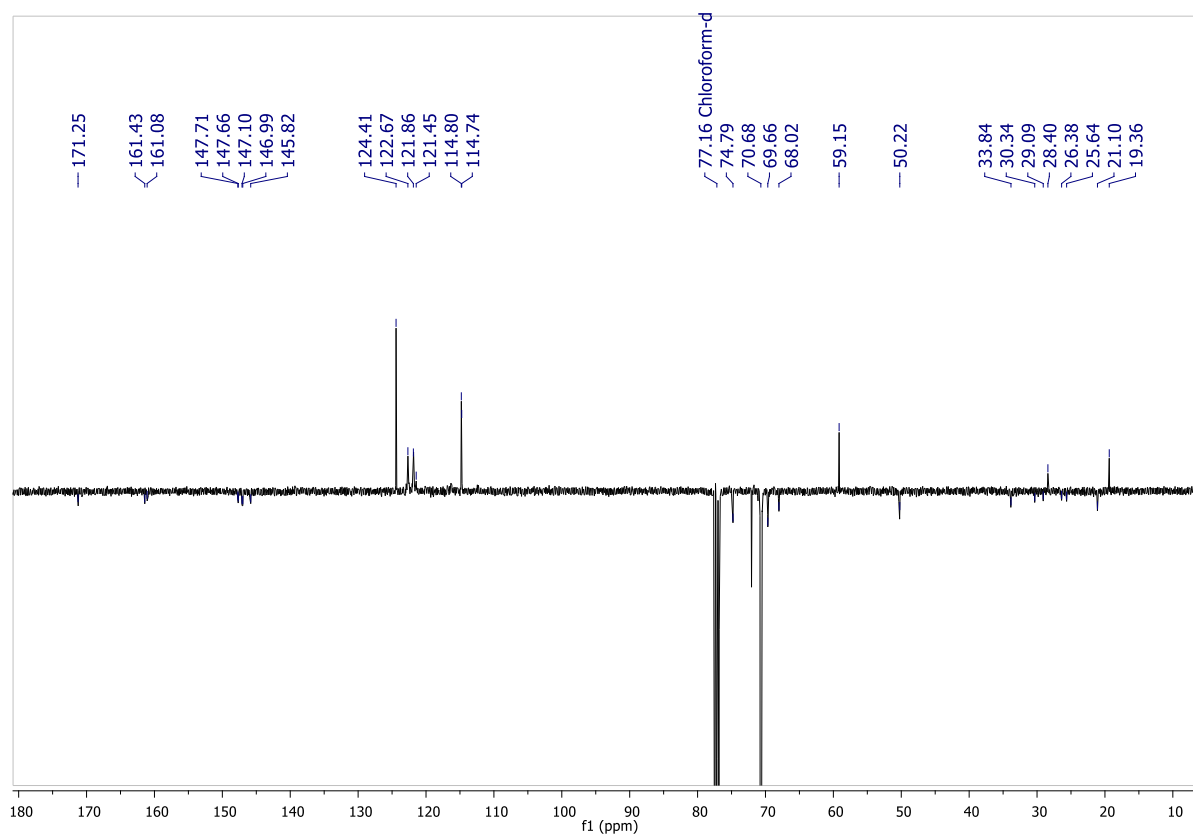


Espectro RMN de ^1H de $\text{G0(AZO-iBuO)}_2(\text{PEG})_4$ en CDCl_3

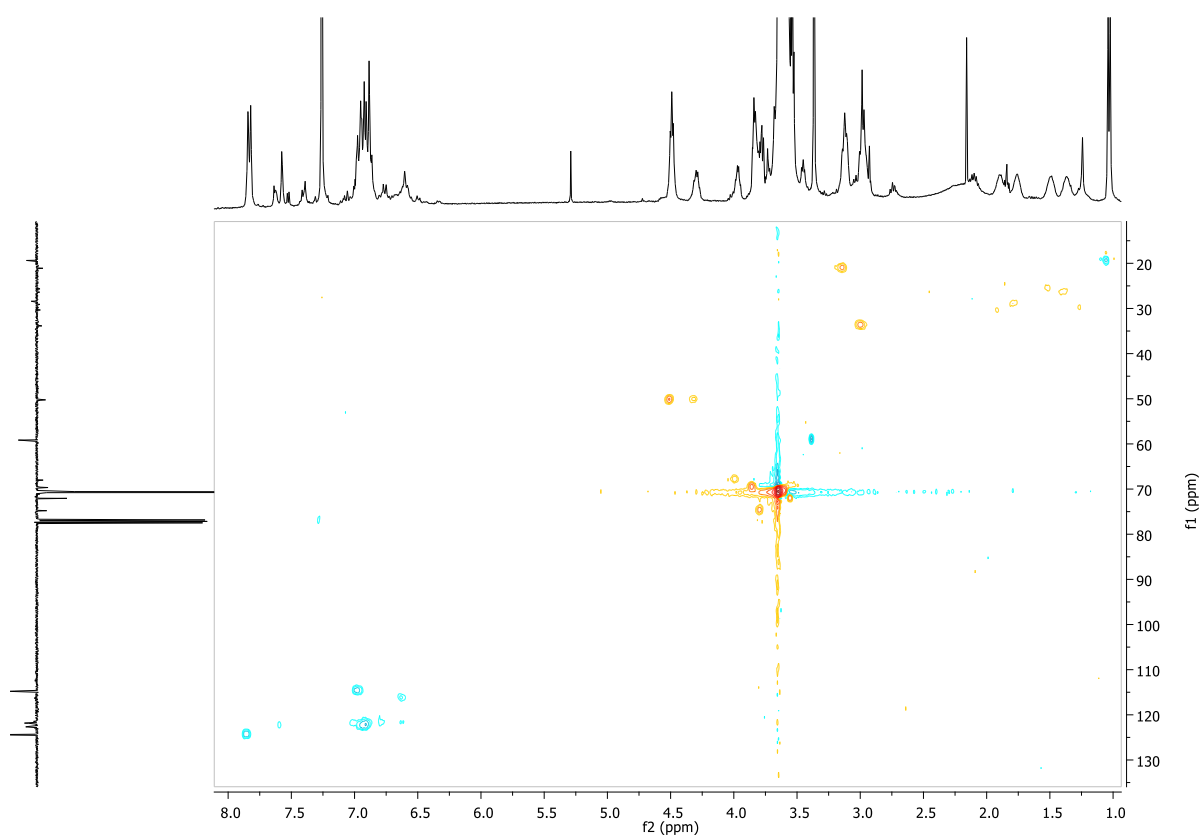


Espectro COSY ^1H - ^1H de $\text{G0(AZO-iBuO)}_2(\text{PEG})_4$ en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

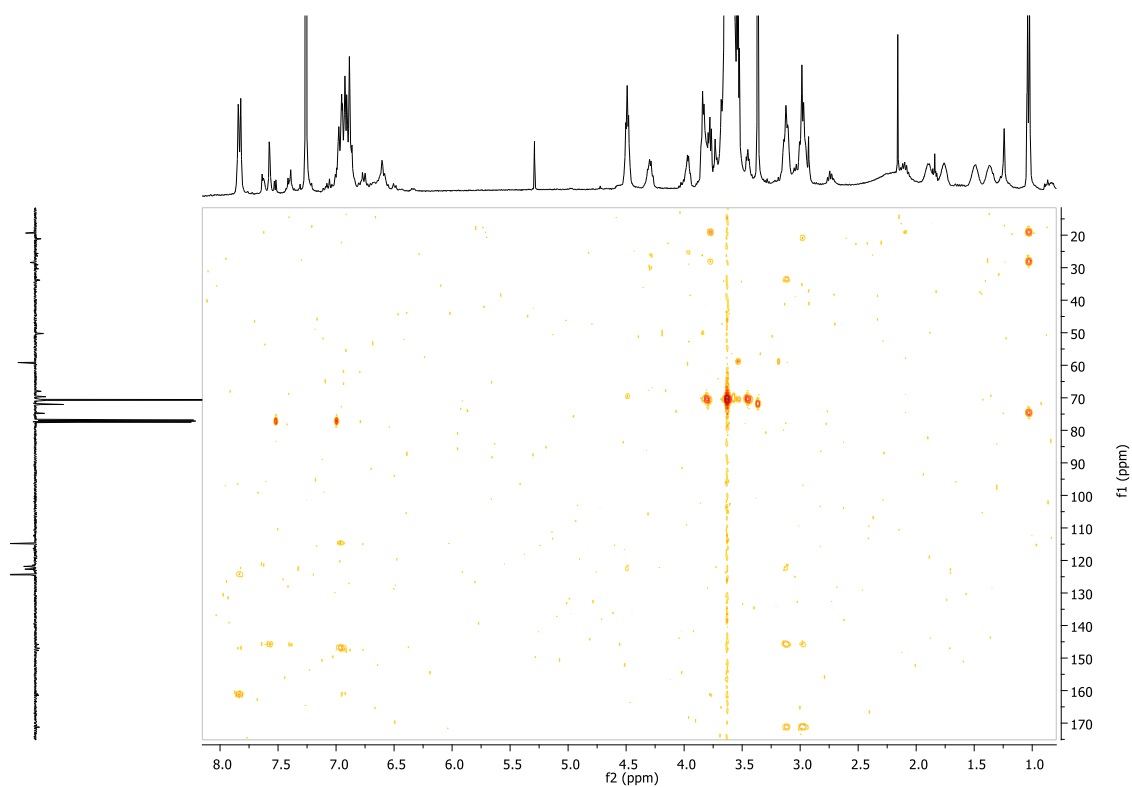


Espectro APT de **G0(AZO-iBuO)₂(PEG)₄** en CDCl_3

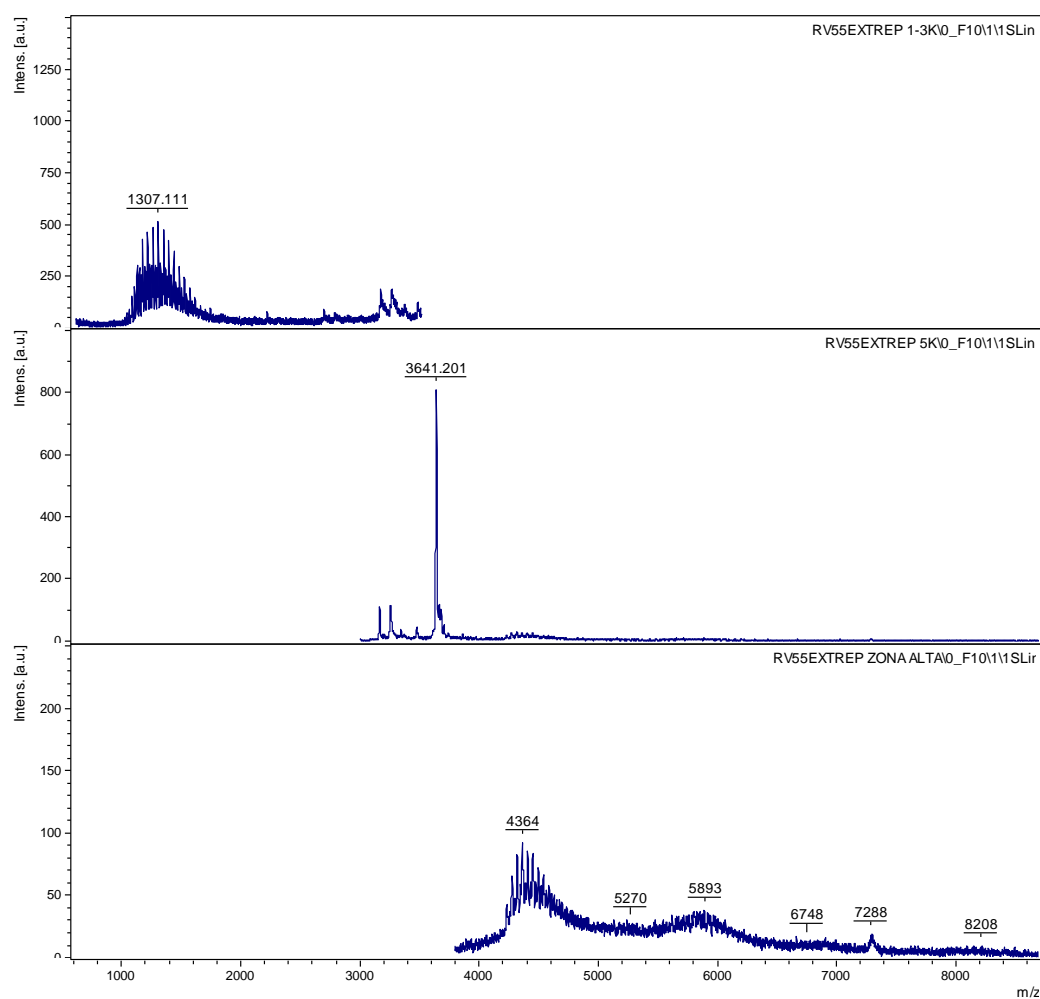


Espectro HSQC de **G0(AZO-iBuO)₂(PEG)₄** en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



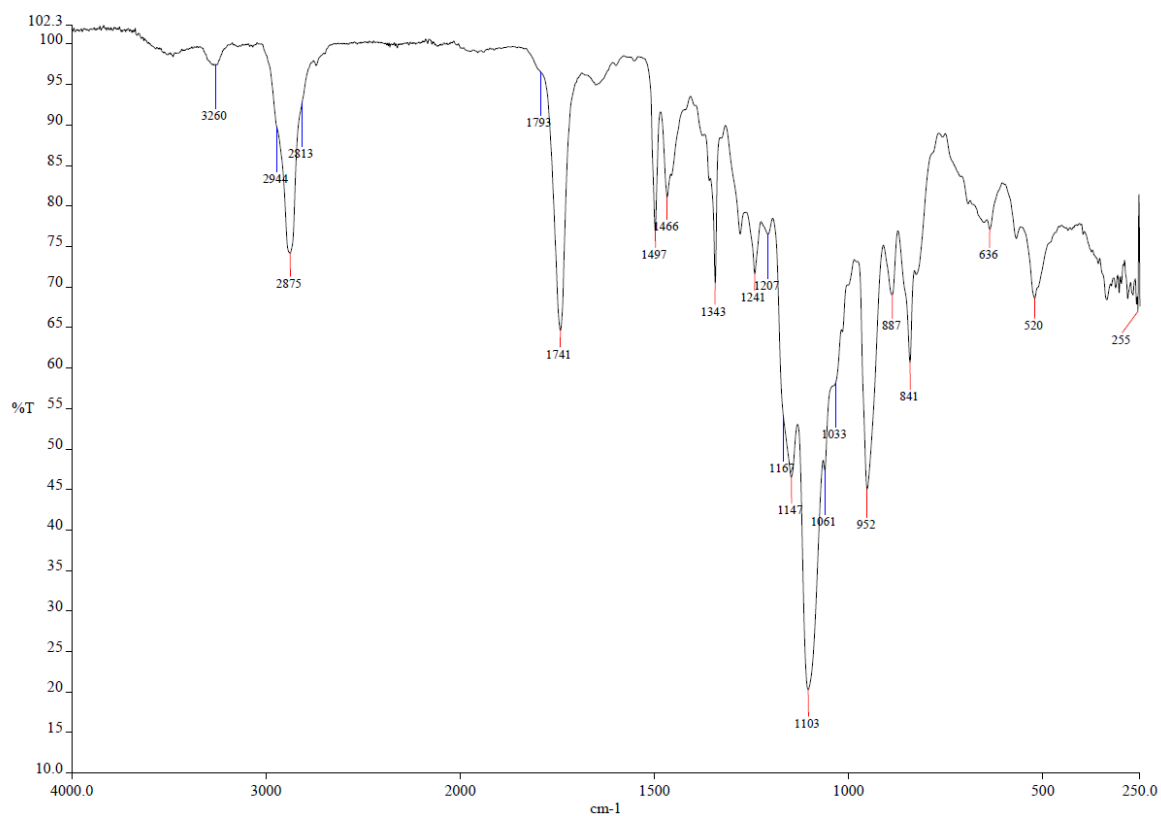
Espectro HMBC de $G0(AZO-iBuO)_2(PEG)_4$ en $CDCl_3$



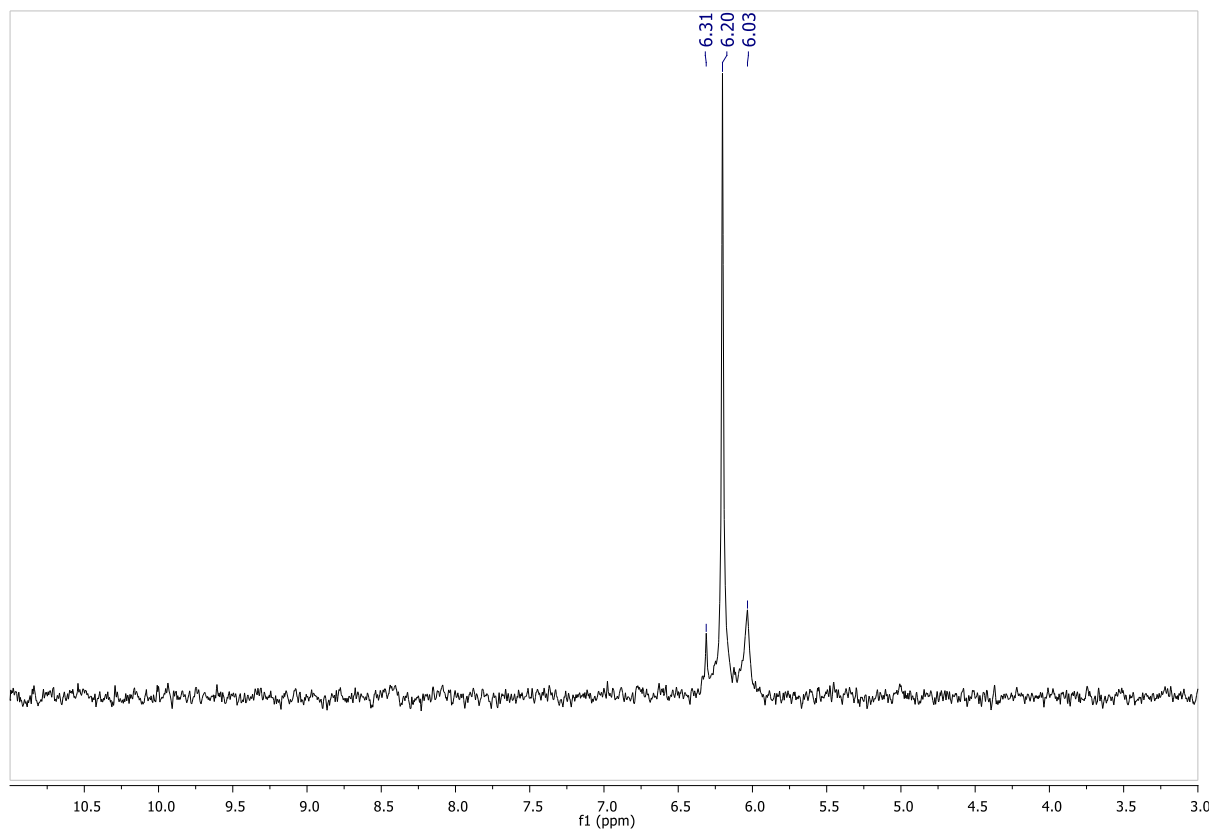
Espectro de masas MALDI+ de $G0(AZO-iBuO)_2(PEG)_4$ en ditranol

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

DATOS DEL DENDRIMERO G1(alquino)₈(PEG)₄

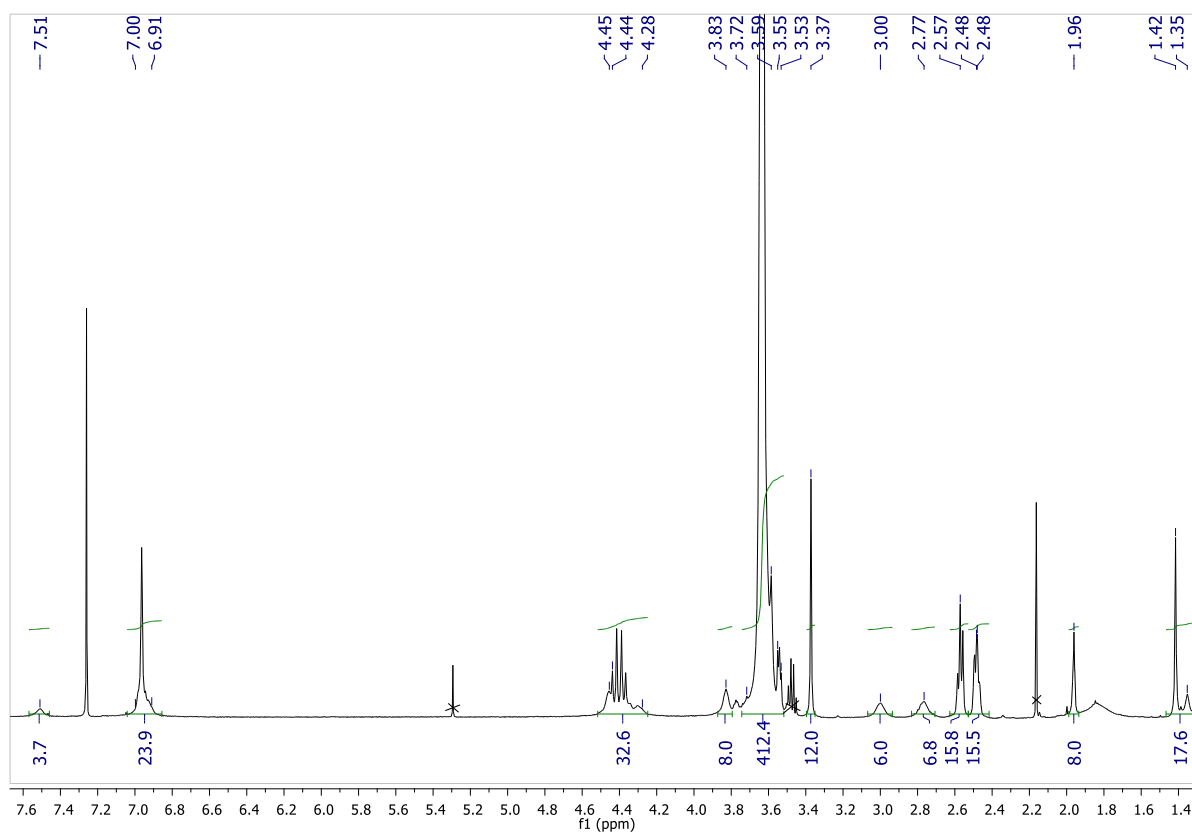


Espectro IR de G1(alquino)₈(PEG)₄

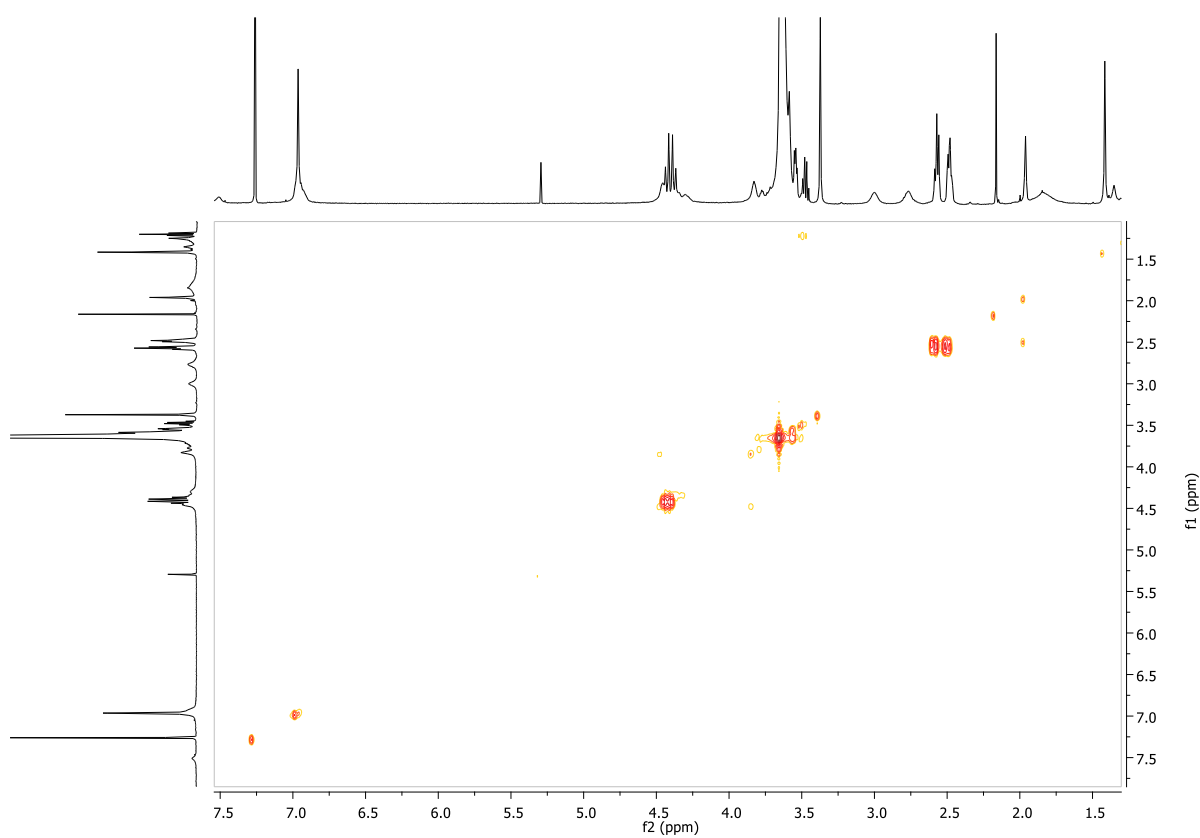


Espectro RMN de ³¹P{¹H} de G1(alquino)₈(PEG)₄ en CDCl₃

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

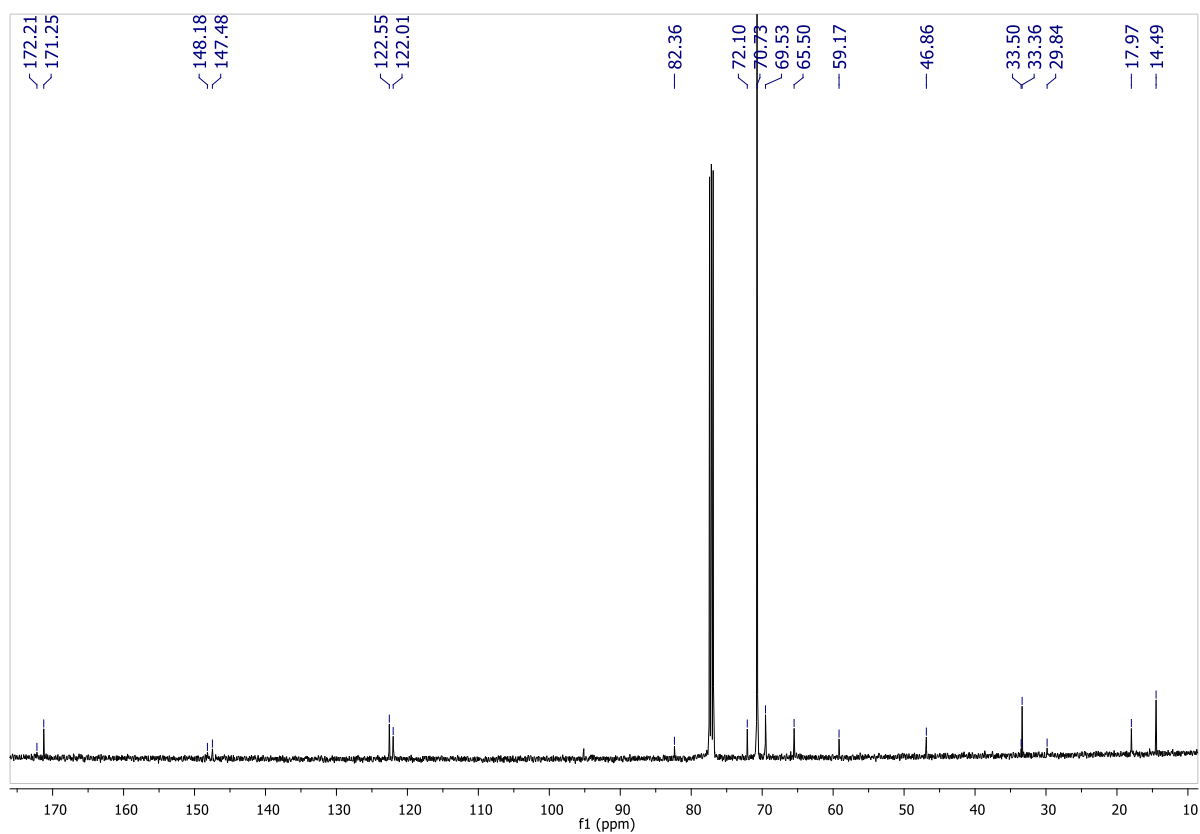


Espectro RMN de ^1H de **G1(alquino)₈(PEG)₄** en CDCl_3

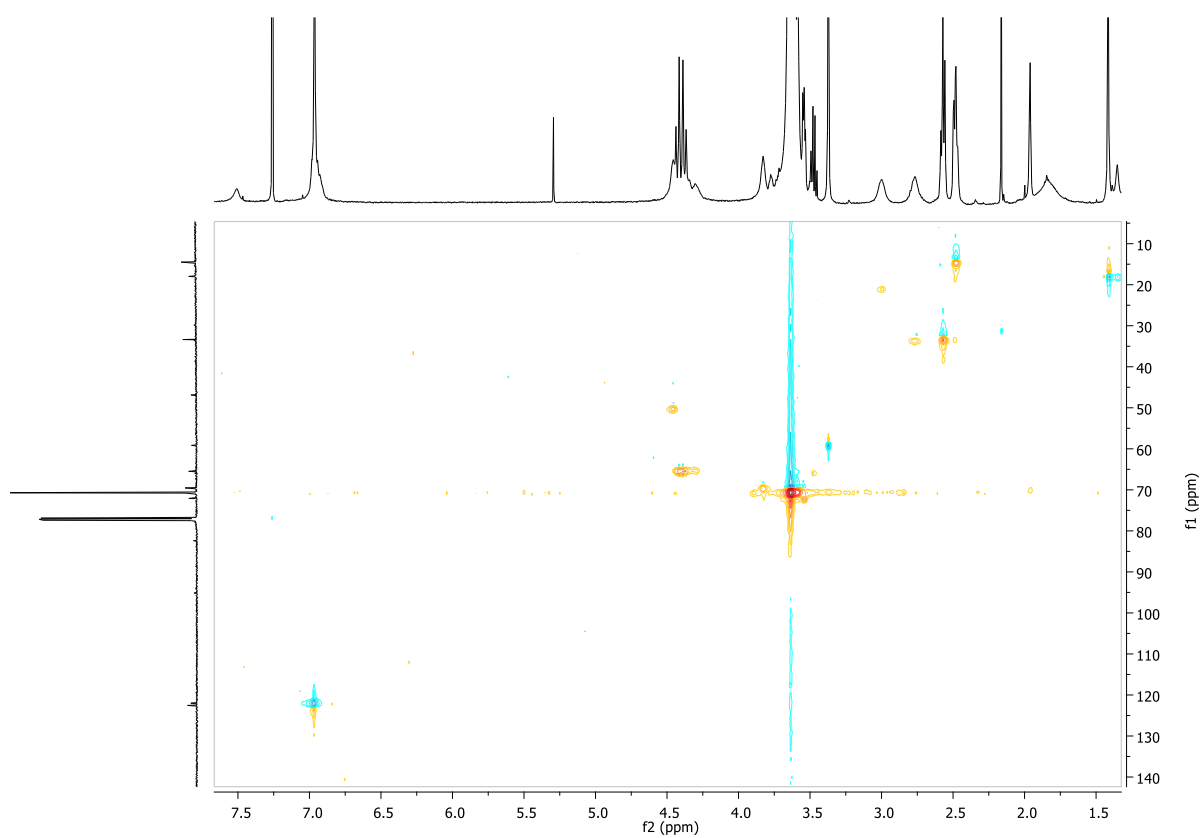


Espectro COSY ^1H - ^1H de **G1(alquino)₈(PEG)₄** en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

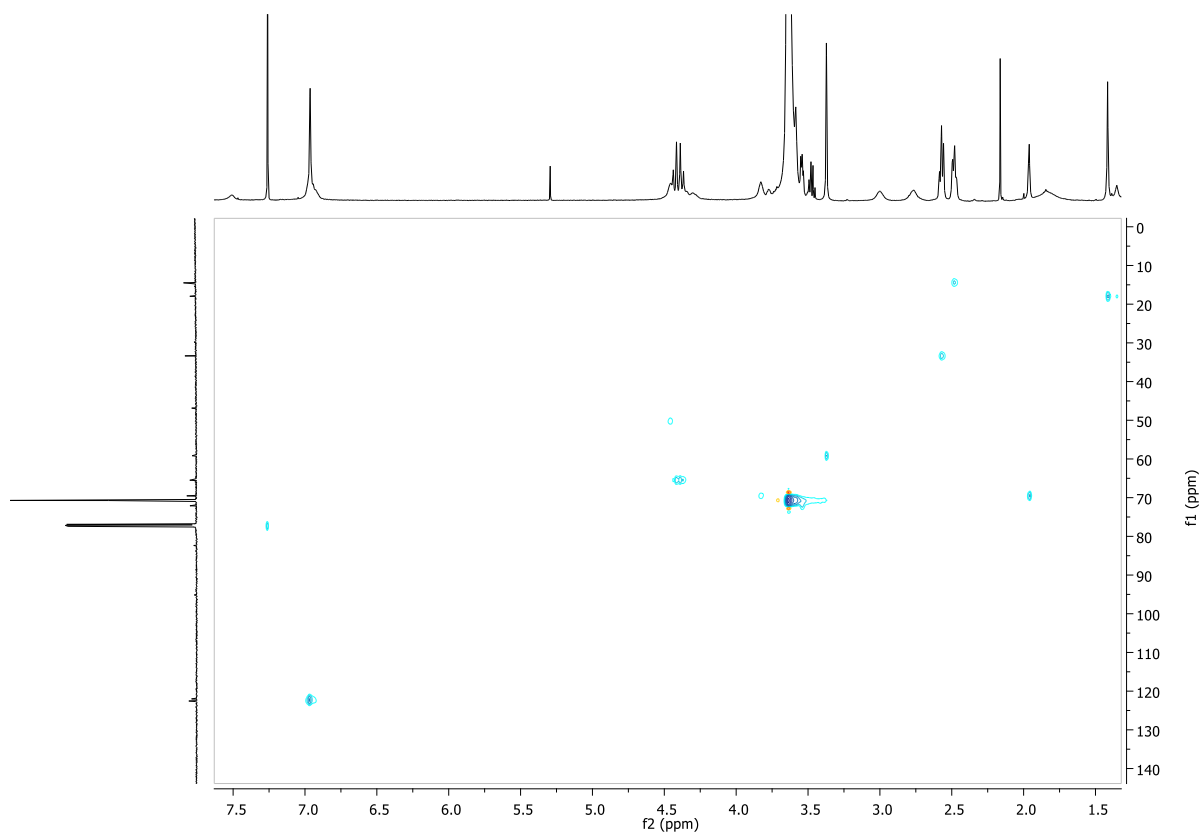


Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **G1(alquino)₈(PEG)₄** en CDCl_3

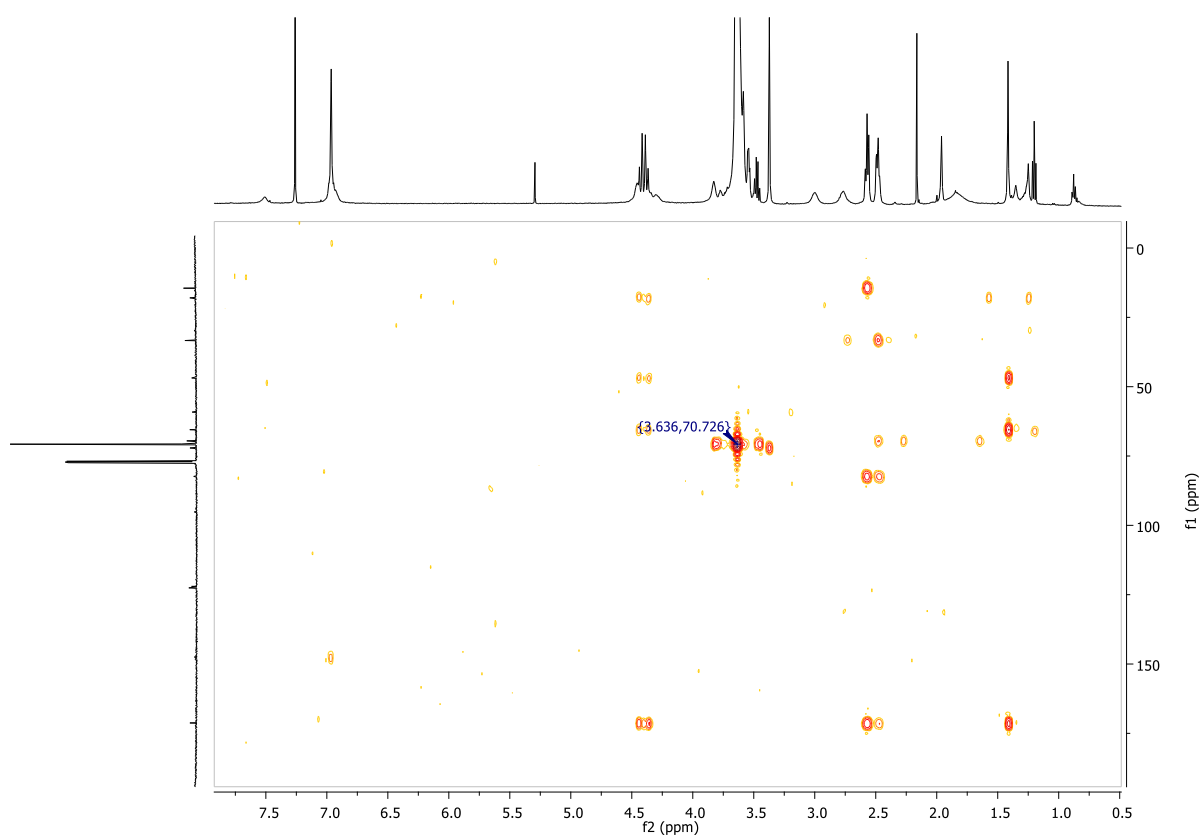


Espectro HSQC de **G1(alquino)₈(PEG)₄** en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

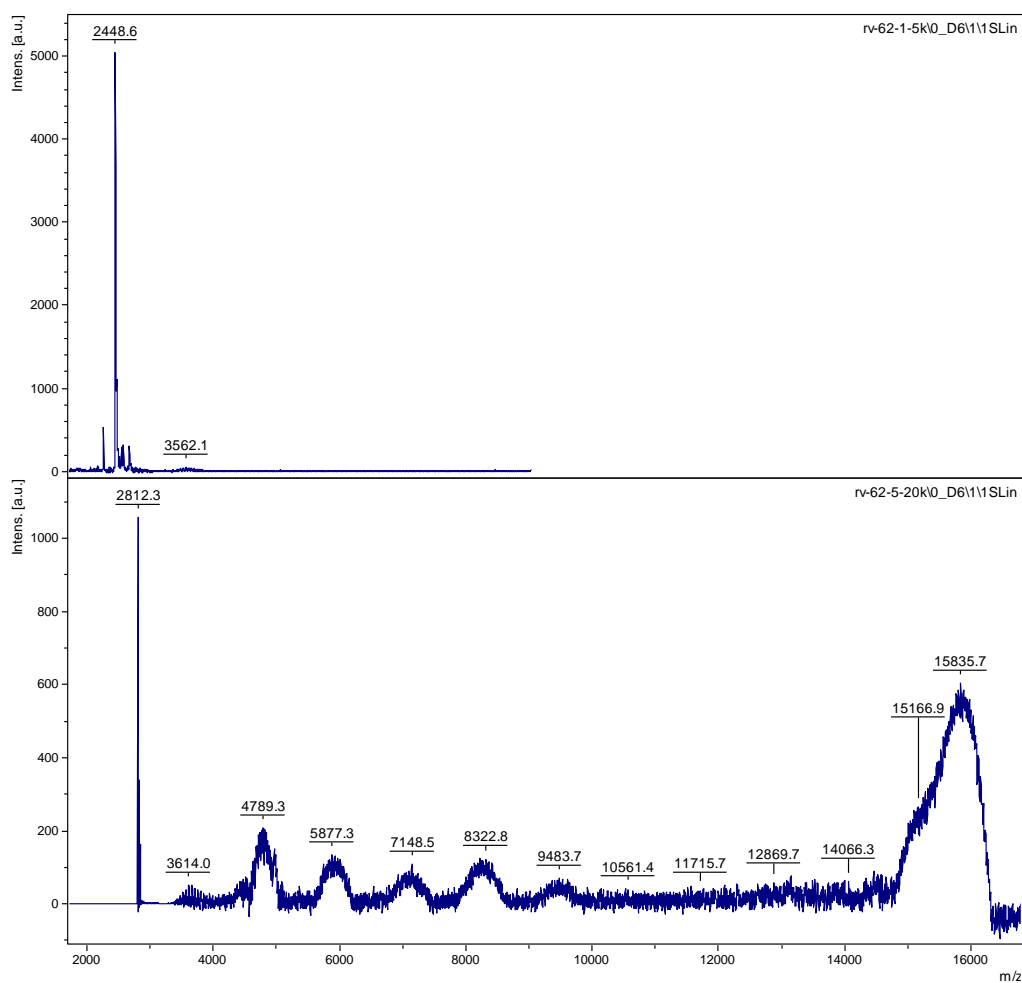


Espectro HSQC (J=250Hz) de **G1(alquino)₈(PEG)₄** en CDCl₃



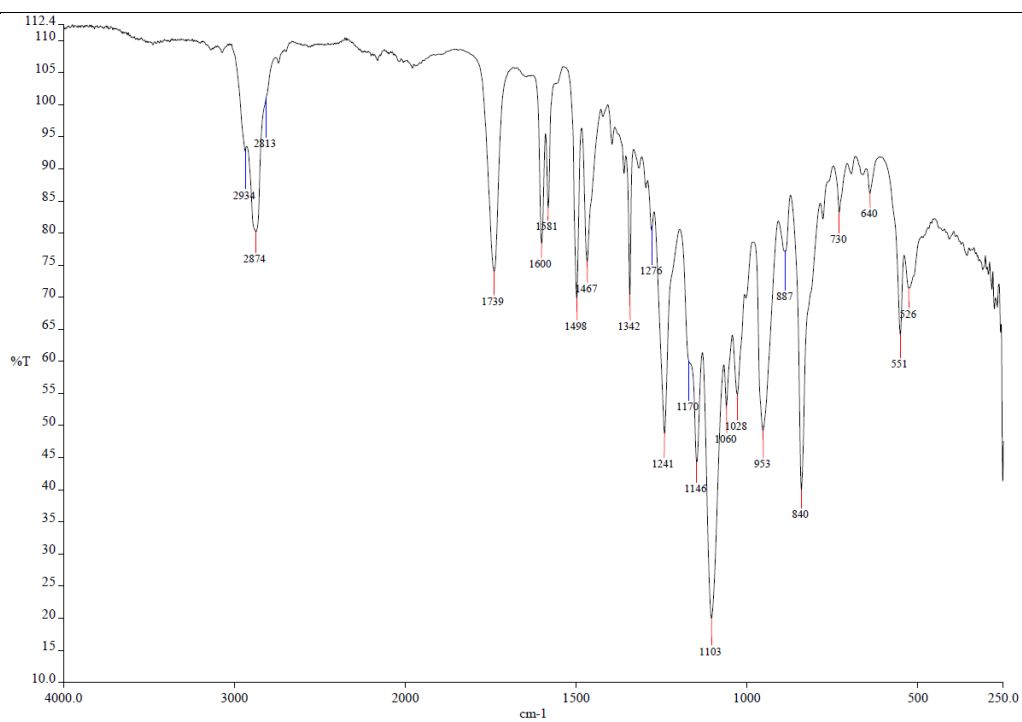
Espectro HMBC de **G1(alquino)₈(PEG)₄** en CDCl₃

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



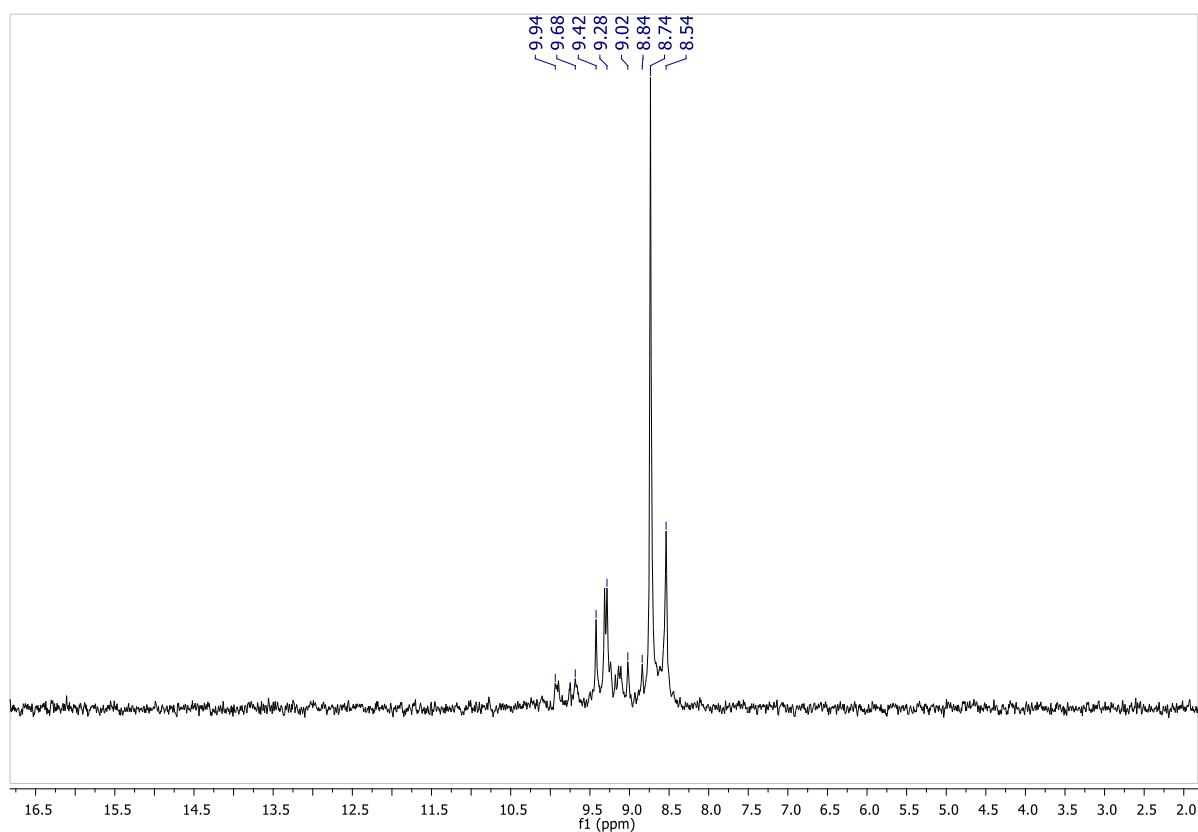
Espectro de masas MALDI+ de **G1(alquino)₈(PEG)₄** en ditranol

DATOS DEL DENDRIMERO **G1(AZO-iBuO)₈(PEG)₄**

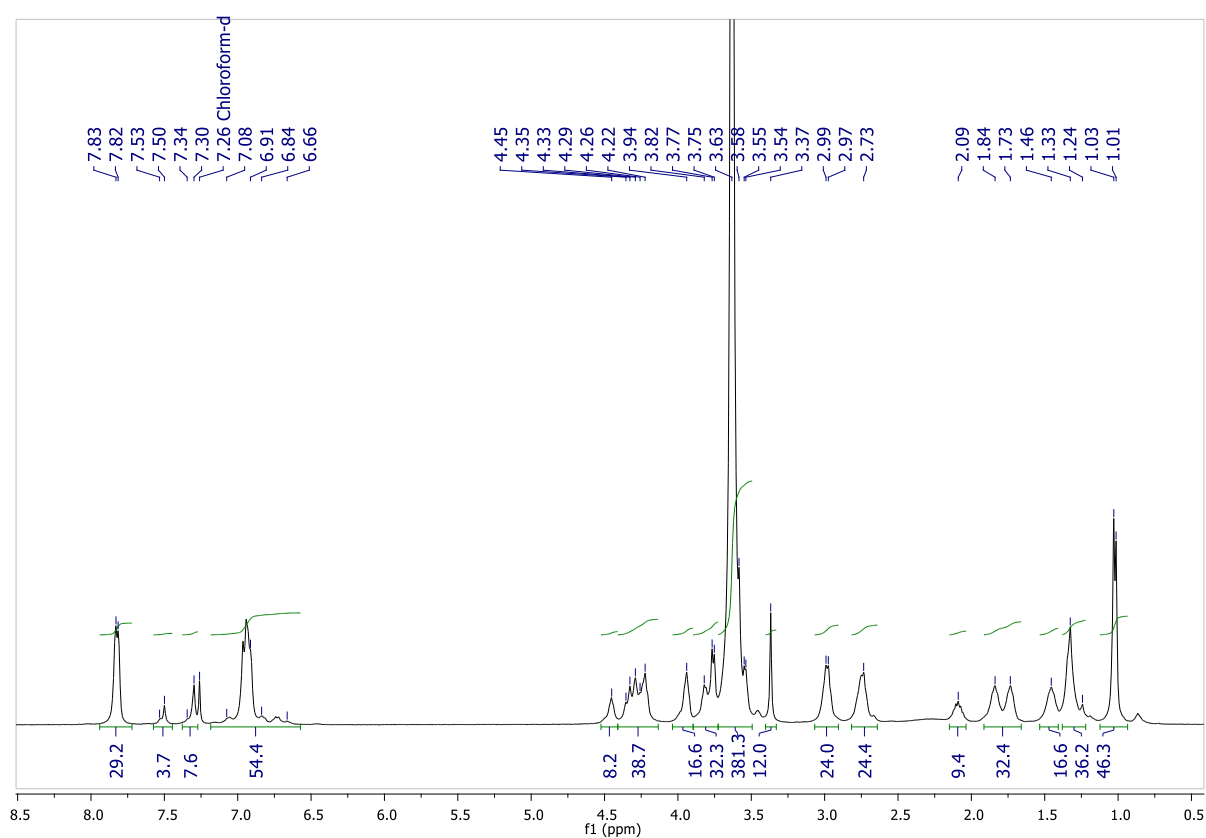


Espectro IR de **G1(AZO-iBuO)₈(PEG)₄**

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

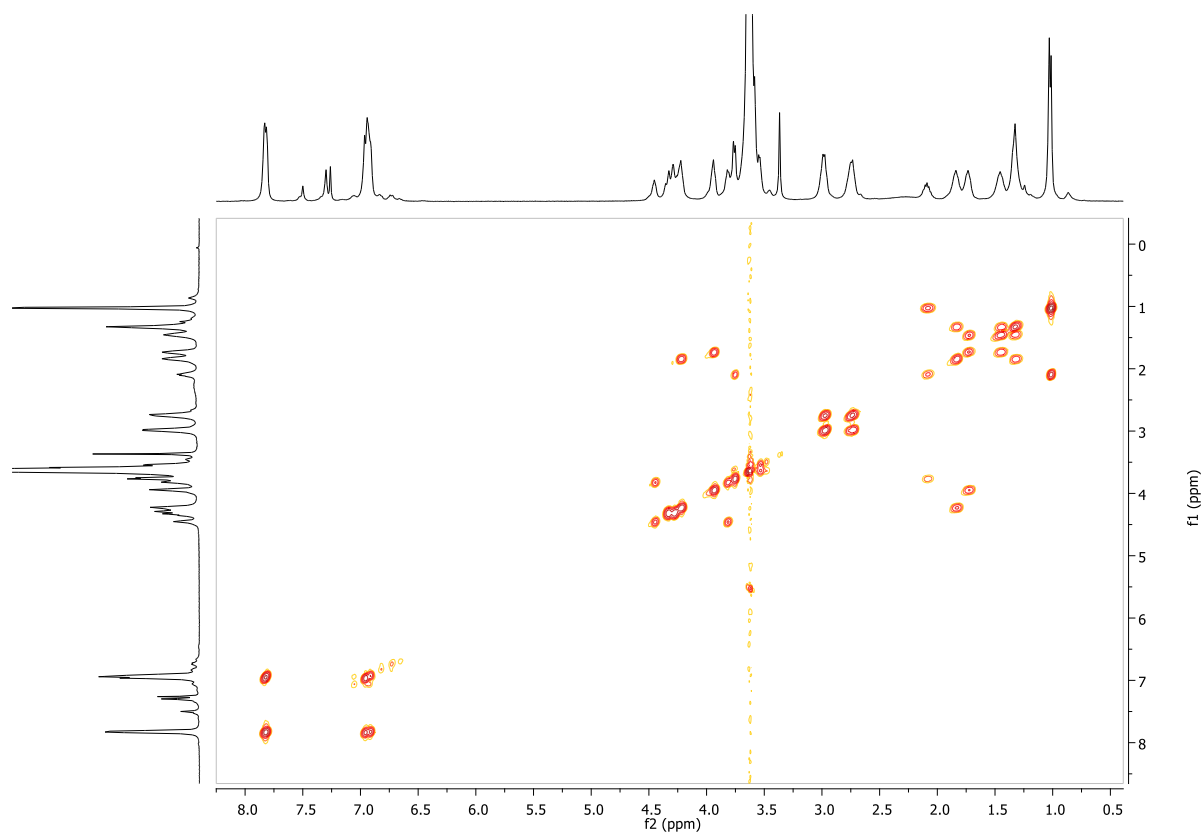


Espectro RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **G1(AZO-iBuO)₈(PEG)₄** en CDCl₃

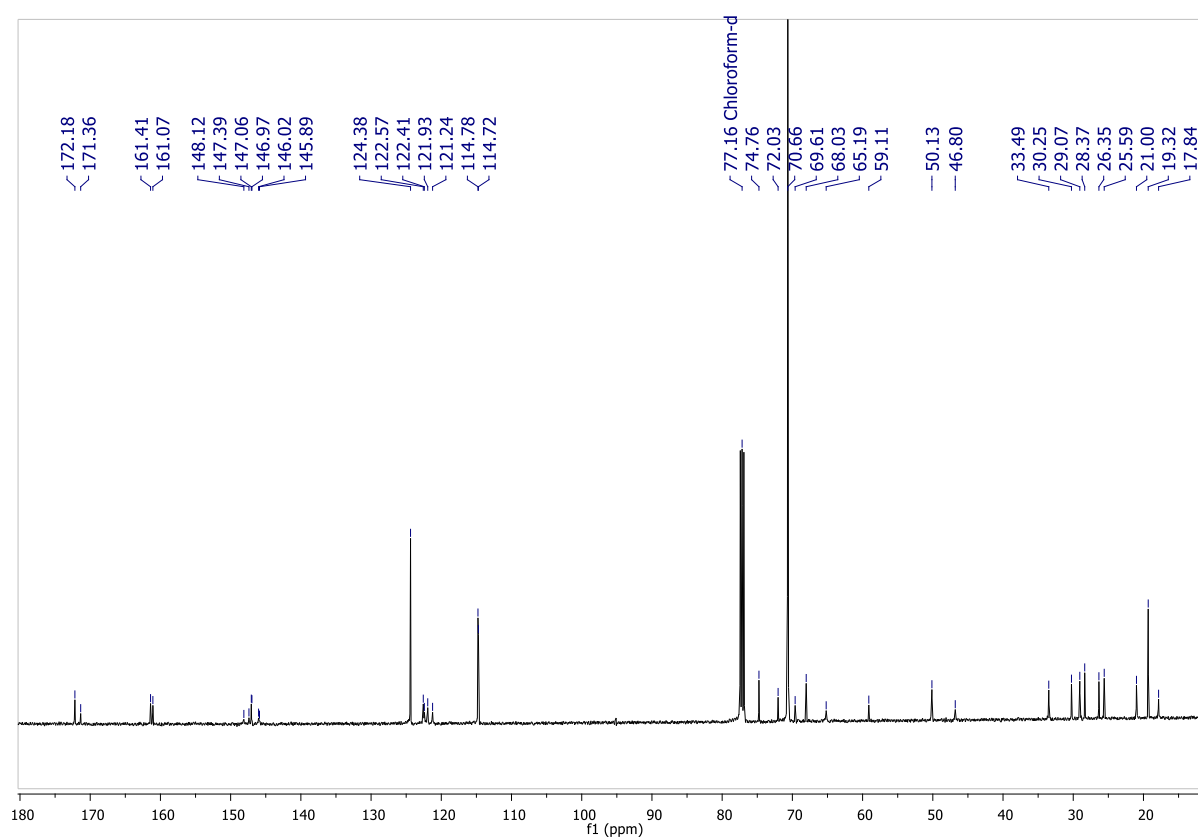


Espectro RMN de ^1H de **G1(AZO-iBuO)₈(PEG)₄** en CDCl₃

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

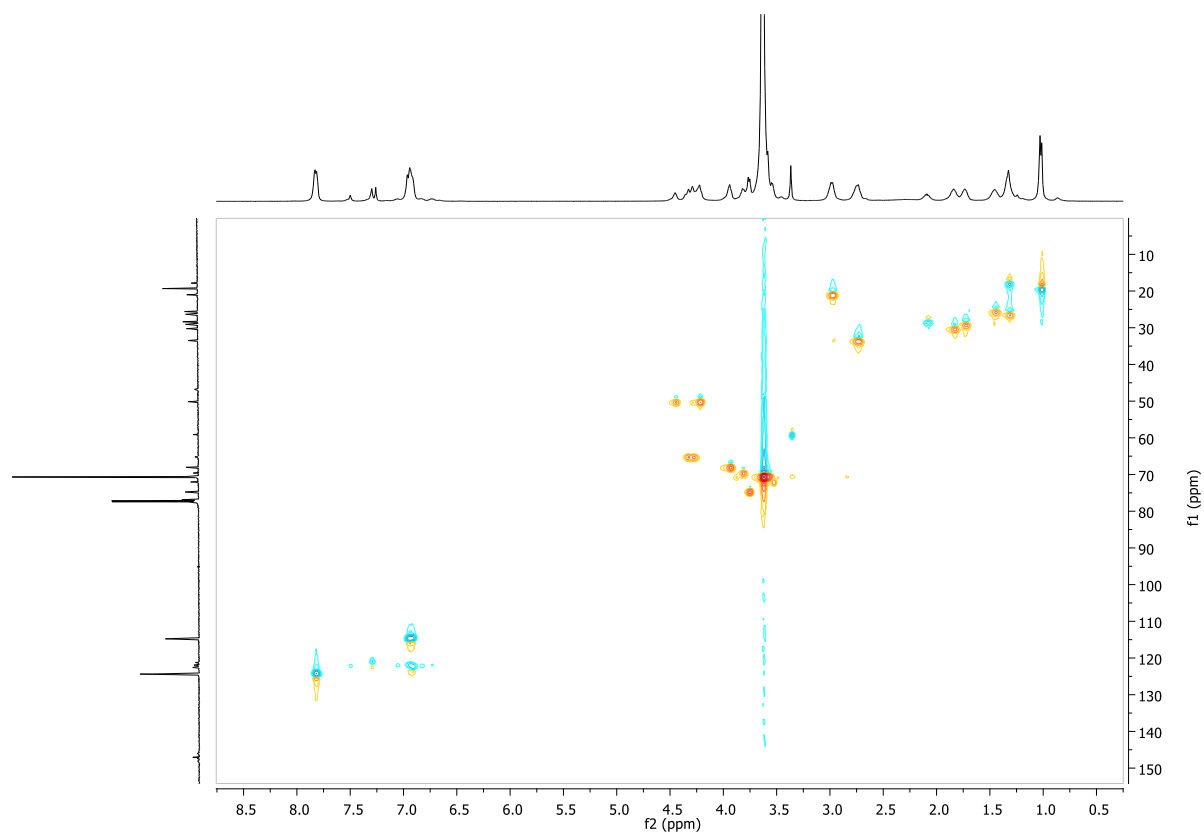


Espectro COSY ^1H - ^1H de **G1(AZO-iBuO)₈(PEG)₄** en CDCl_3

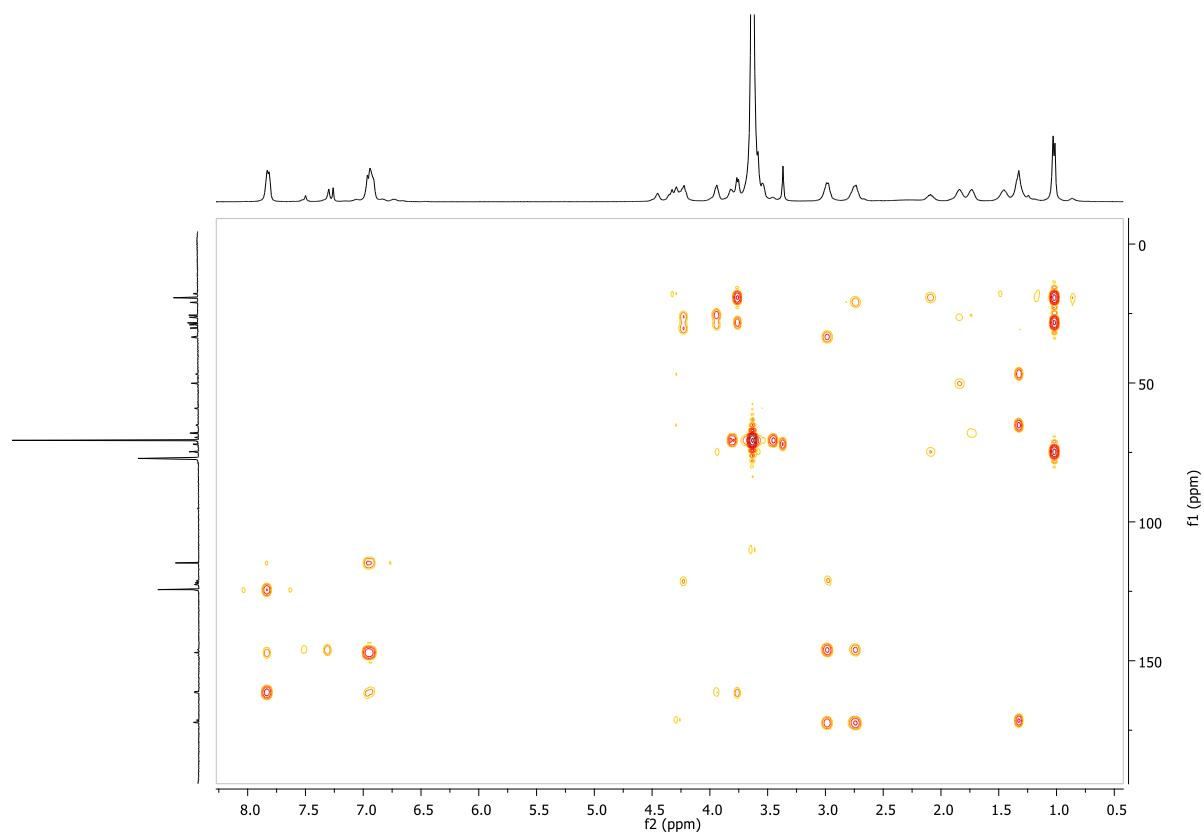


Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **G1(AZO-iBuO)₈(PEG)₄** en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

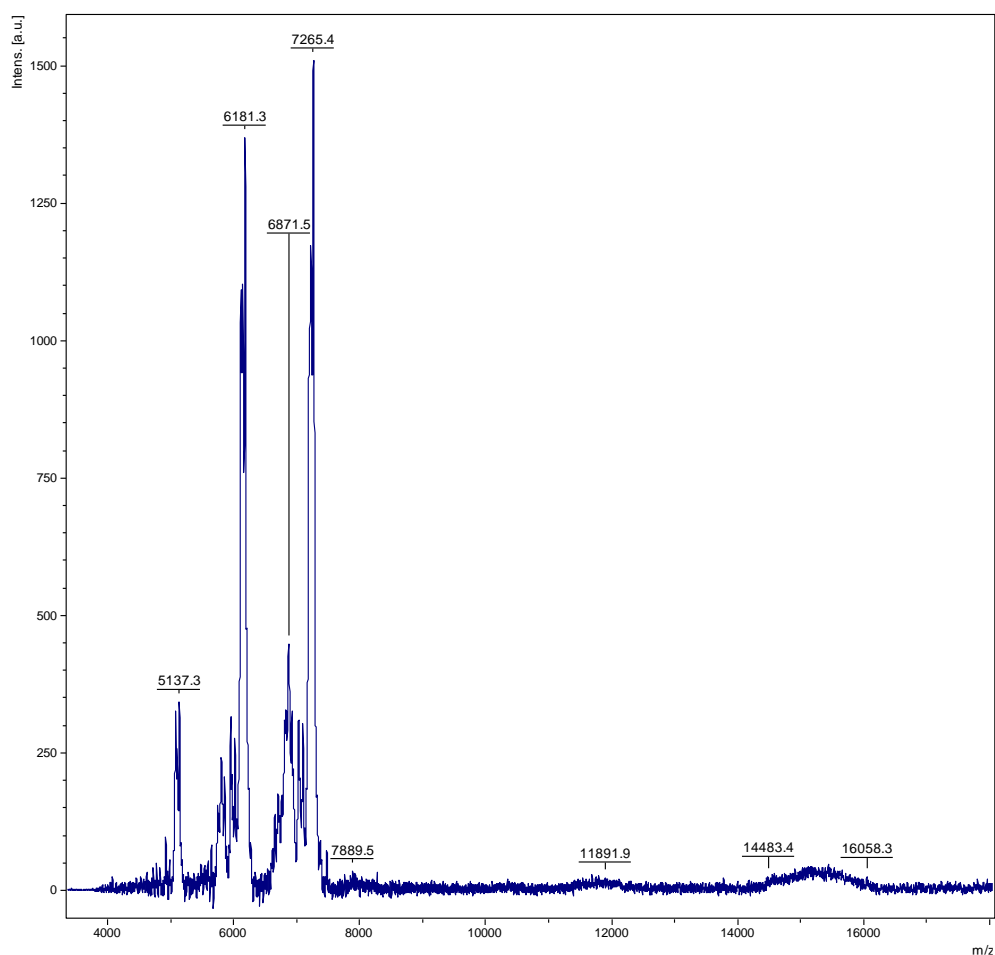


Espectro HSQC de **G1(AZO-iBuO)₈(PEG)₄** en CDCl₃



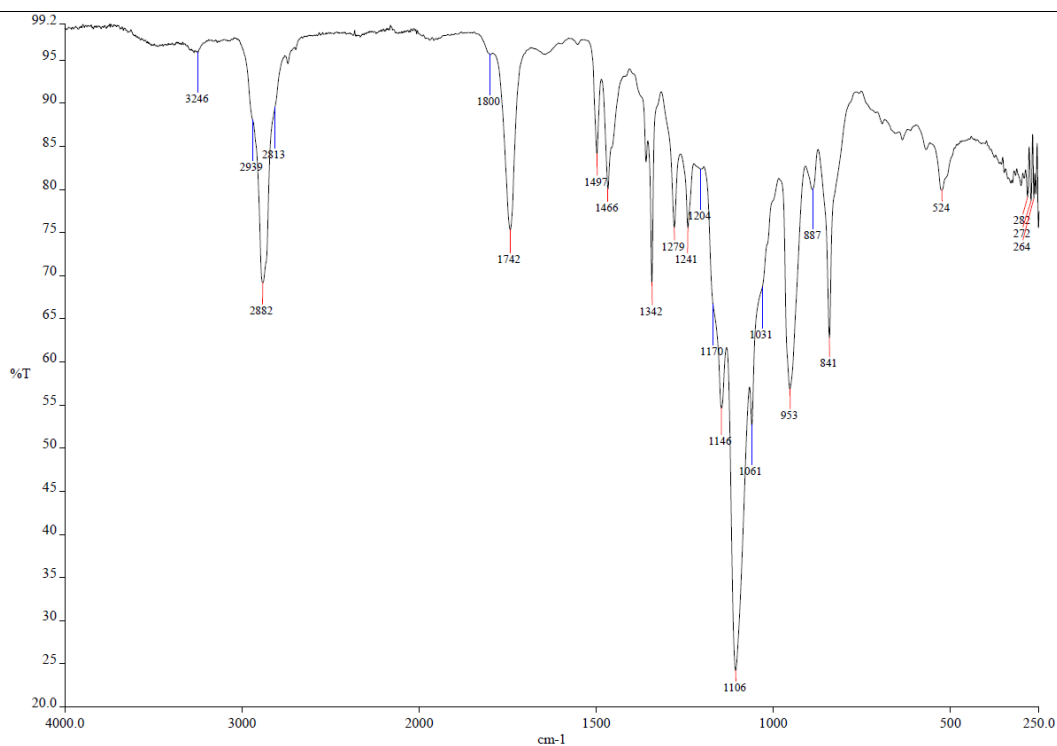
Espectro HMBC de **G1(AZO-iBuO)₈(PEG)₄** en CDCl₃

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



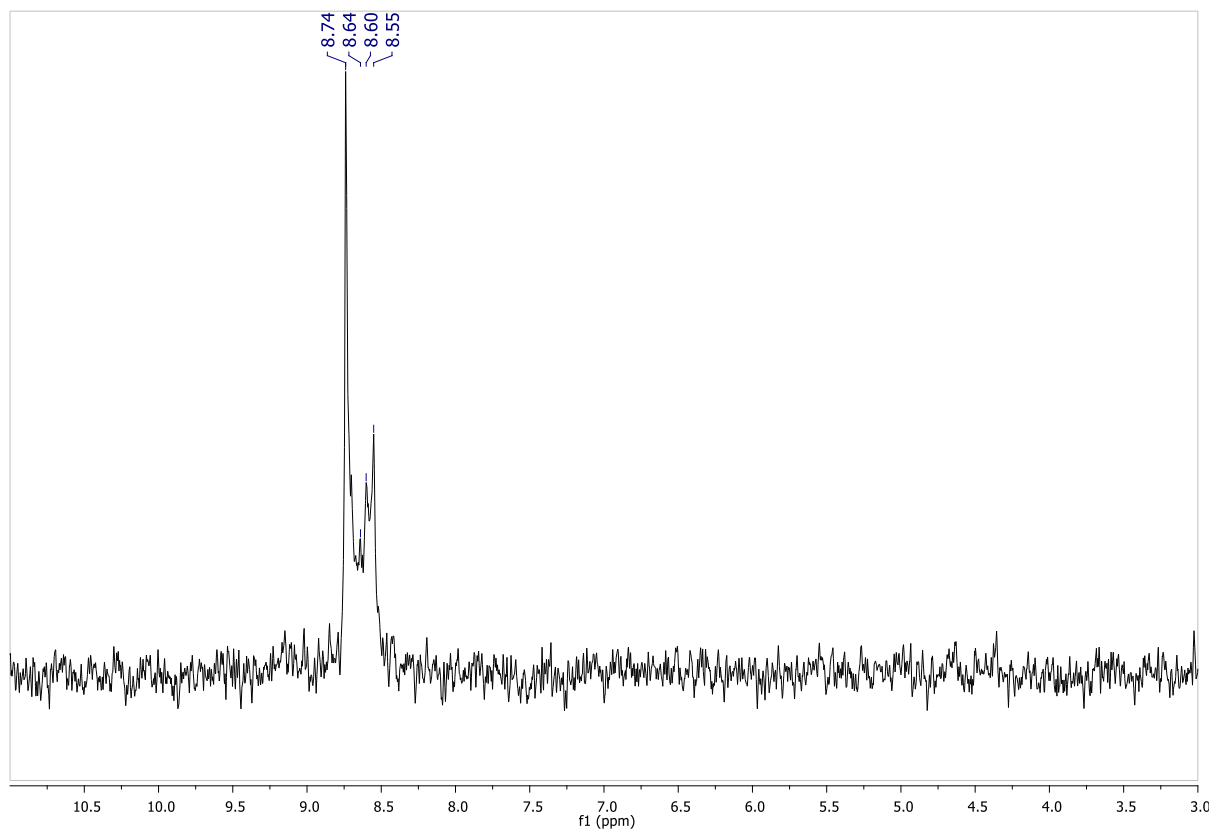
Espectro de masas MALDI+ de $G1(AZO-iBuO)_8(PEG)_4$ en dithanol

DATOS DEL DENDRIMERO $G1(alquino)_6(PEG)_6$

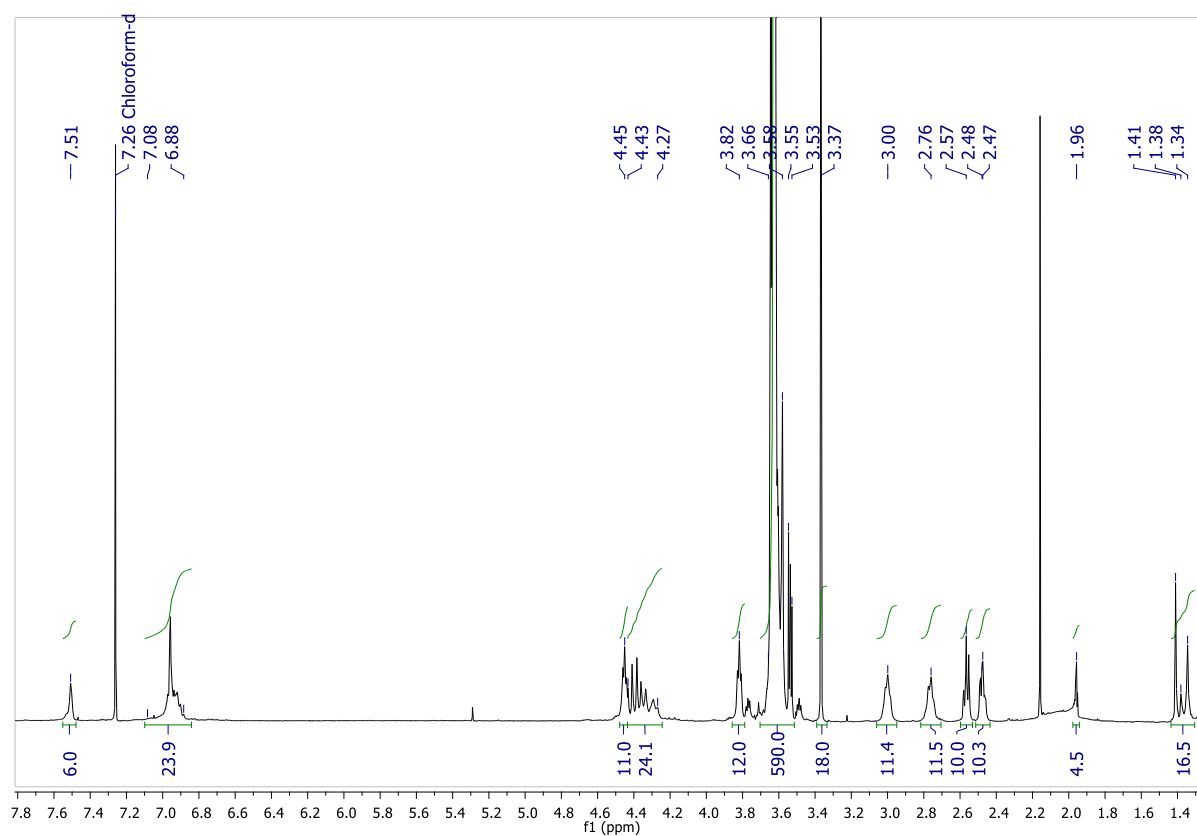


Espectro IR de $G1(alquino)_6(PEG)_6$

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

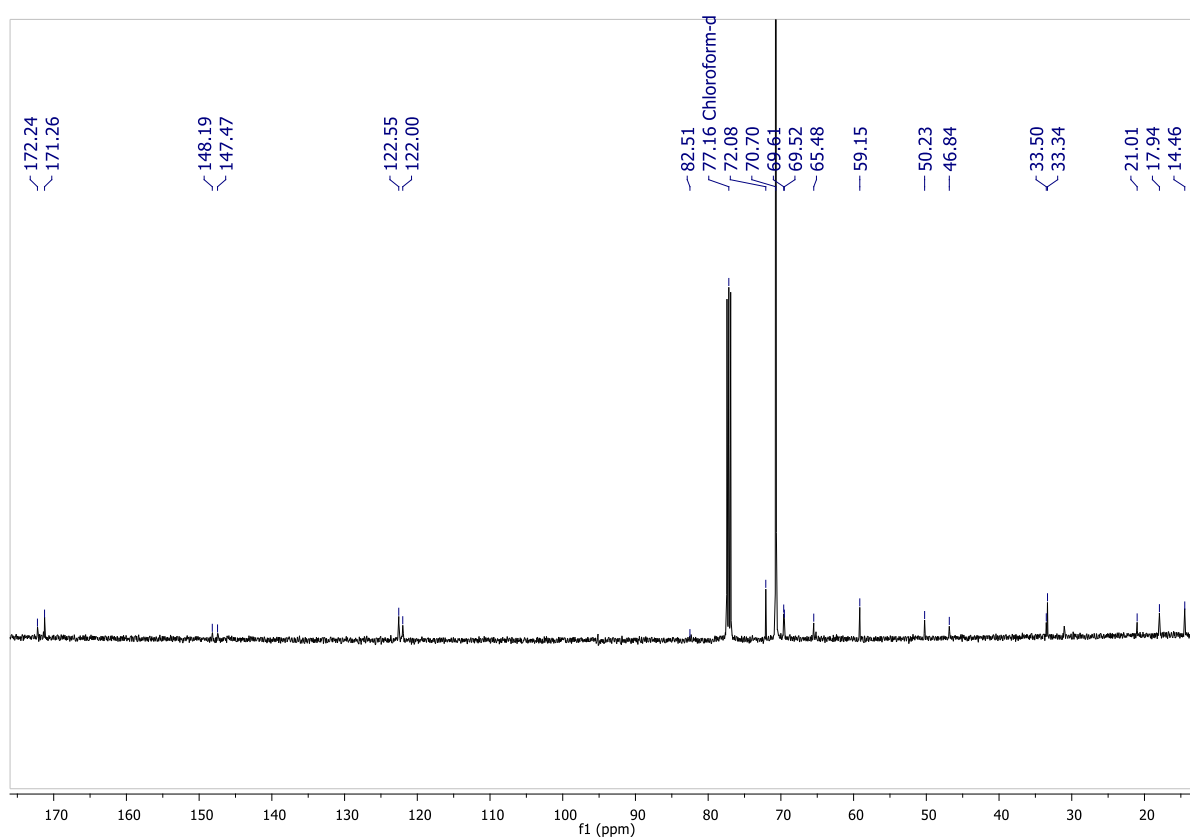
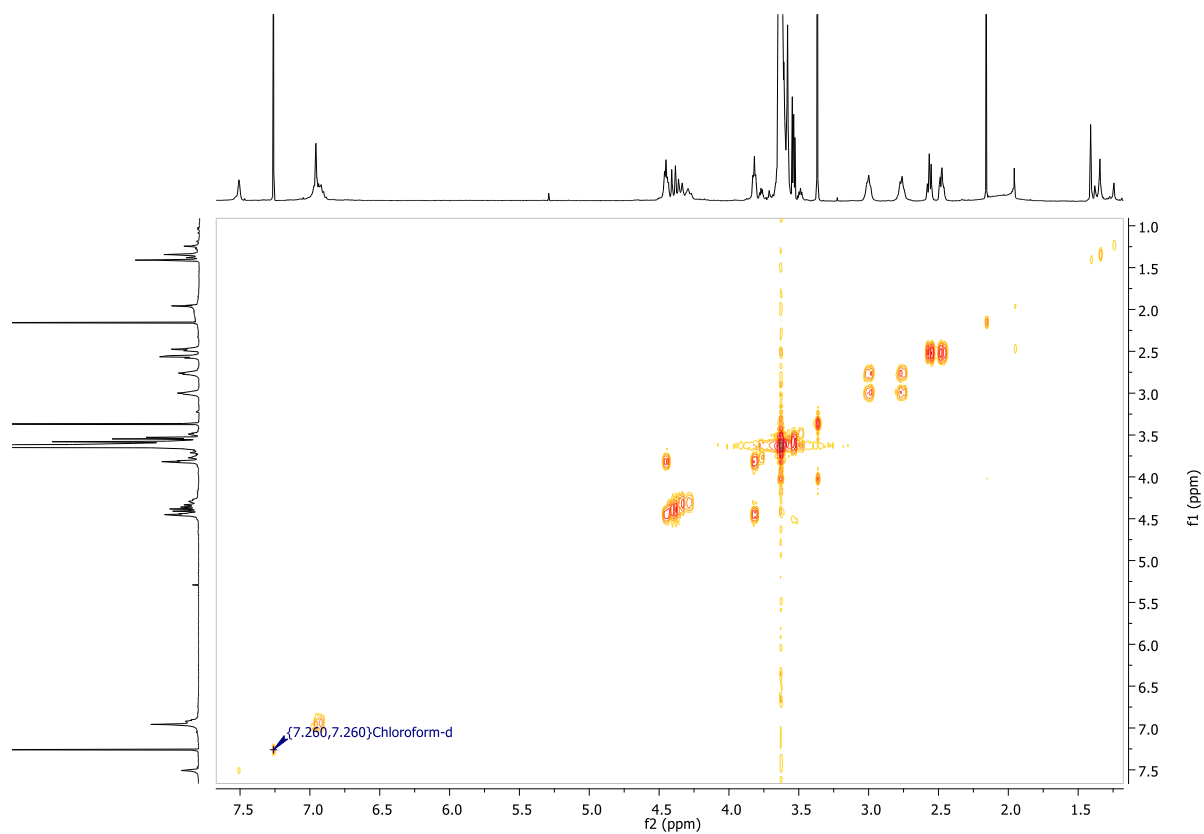


Espectro RMN de ³¹P{¹H} de **G1(alquino)₆(PEG)₆** en CDCl₃

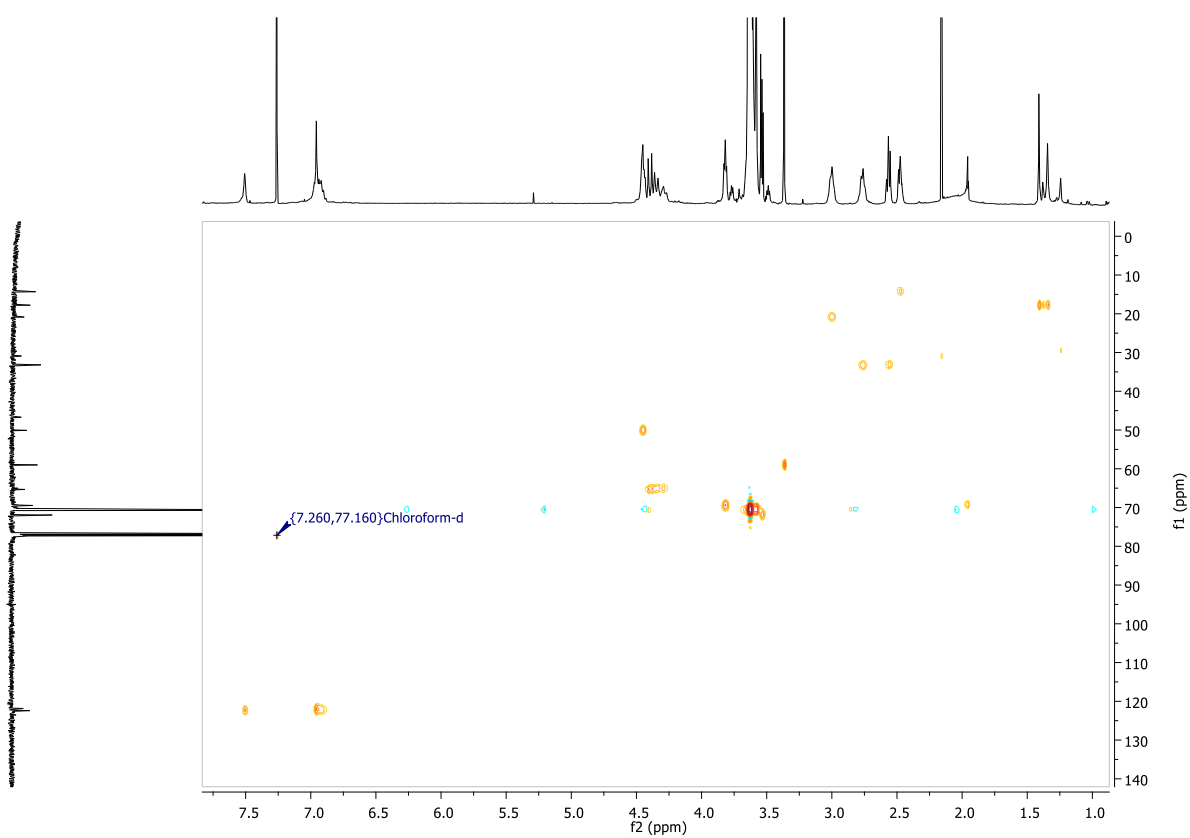
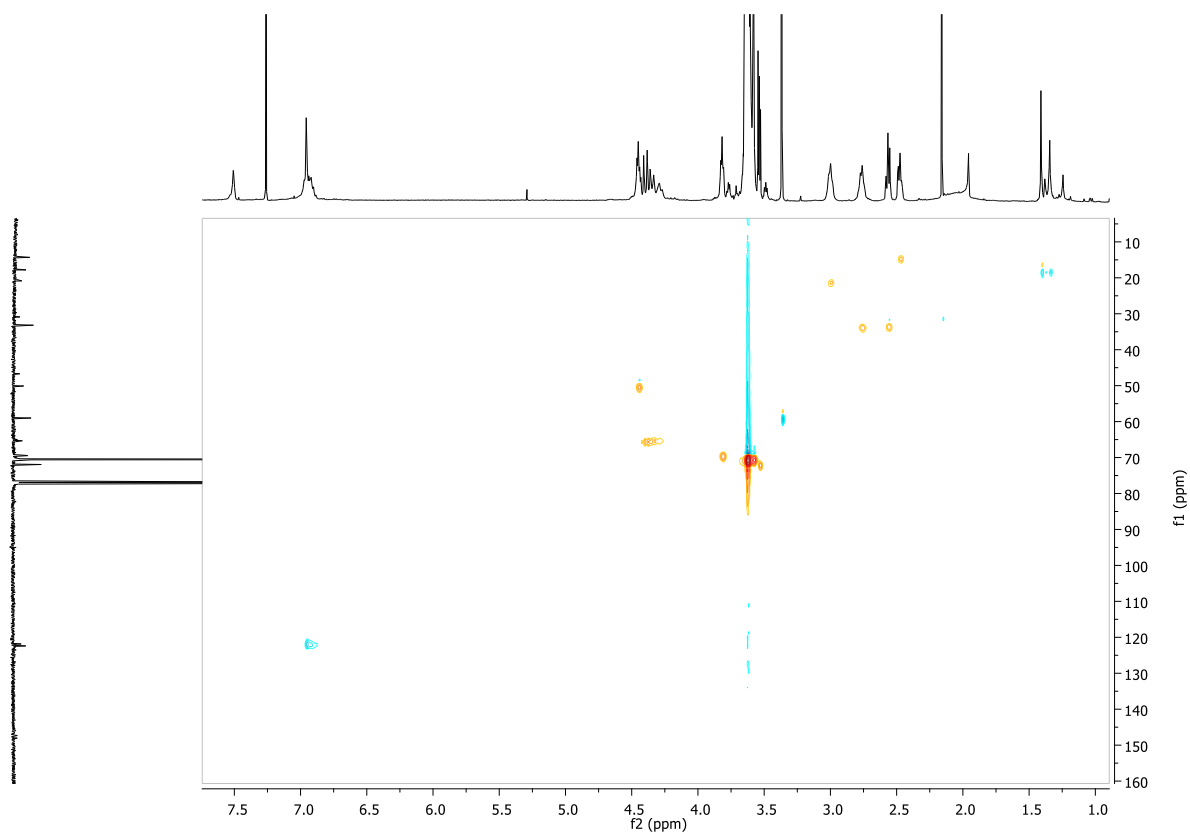


Espectro RMN de ¹H de **G1(alquino)₆(PEG)₆** en CDCl₃

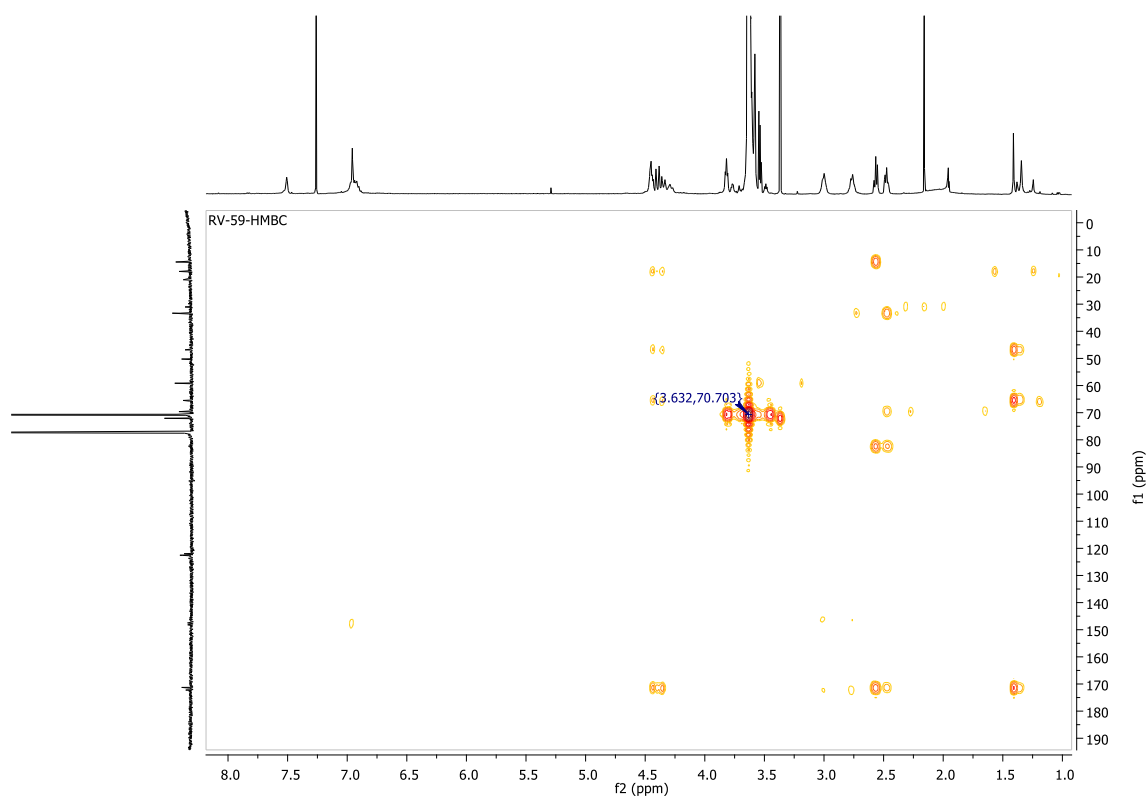
IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



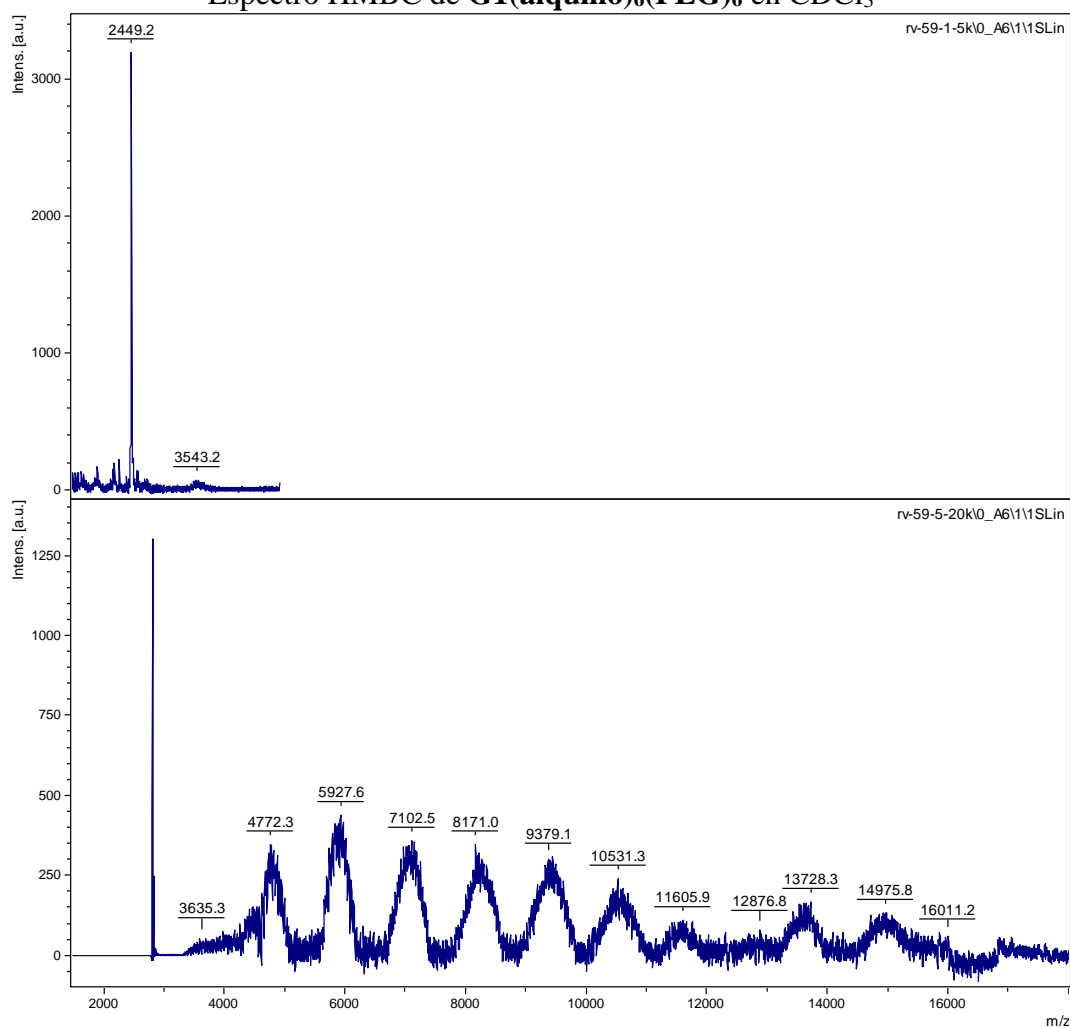
IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



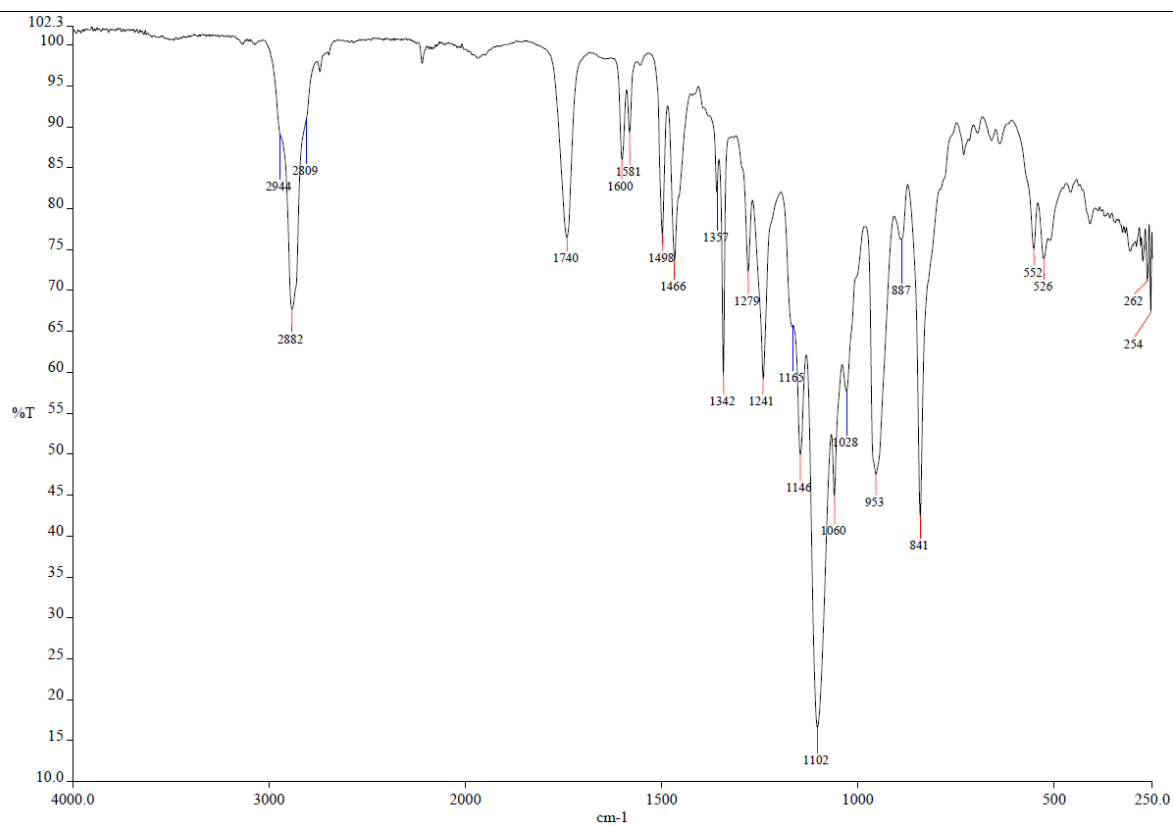
Espectro HMBC de **G1(alquino)₆(PEG)₆** en CDCl_3



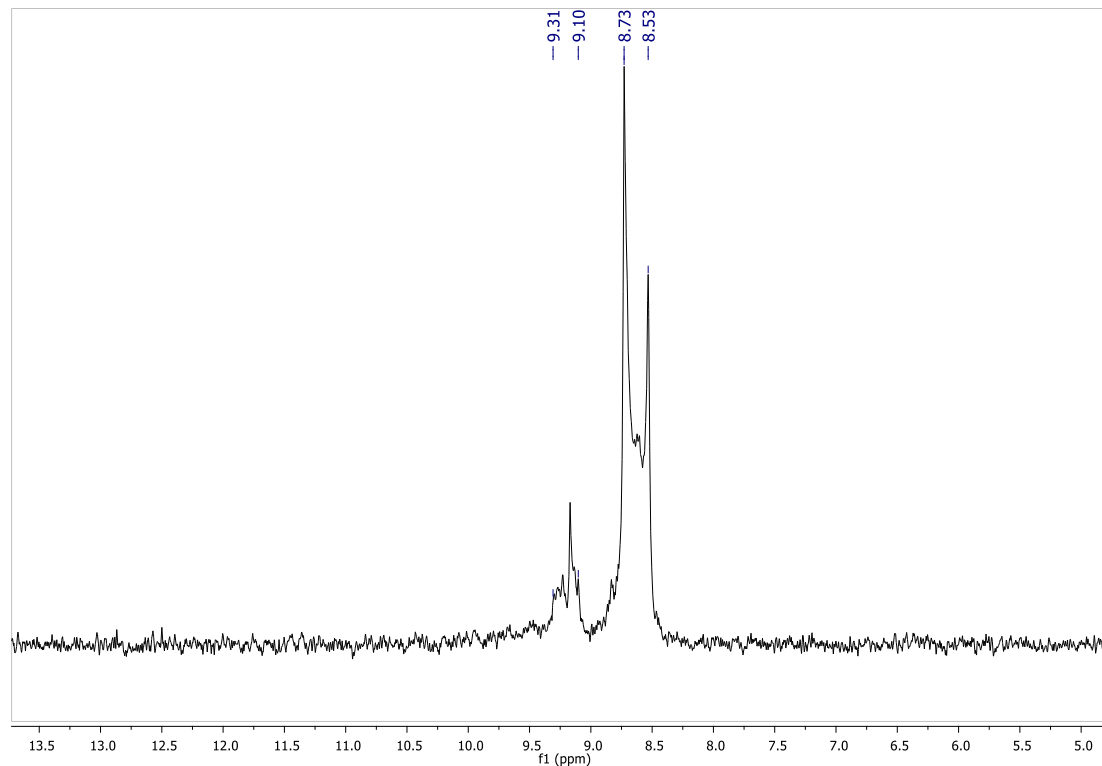
Espectro de masas MALDI+ de **G1(alquino)₆(PEG)₆** en dithanol

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

DATOS DEL DENDRIMERO G1(AZO-iBuO)₆(PEG)₆

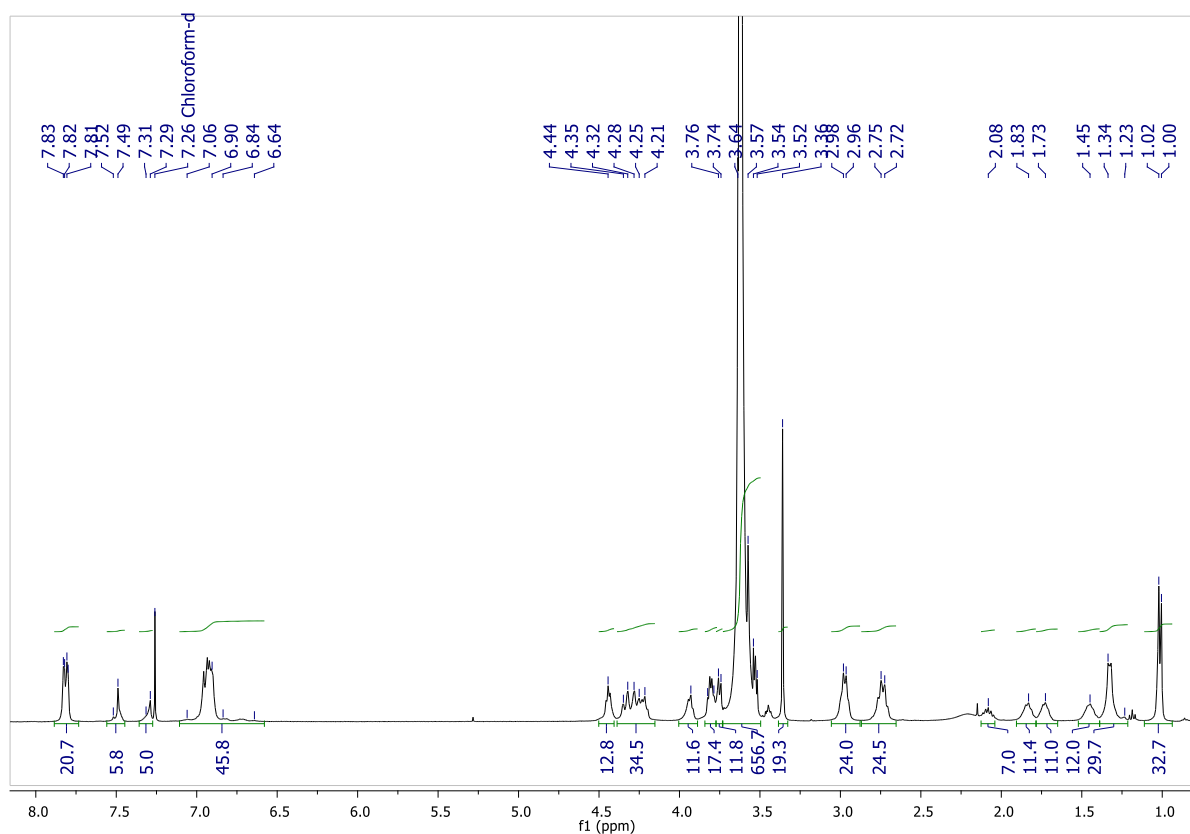


Espectro IR de G1(AZO-iBuO)₆(PEG)₆

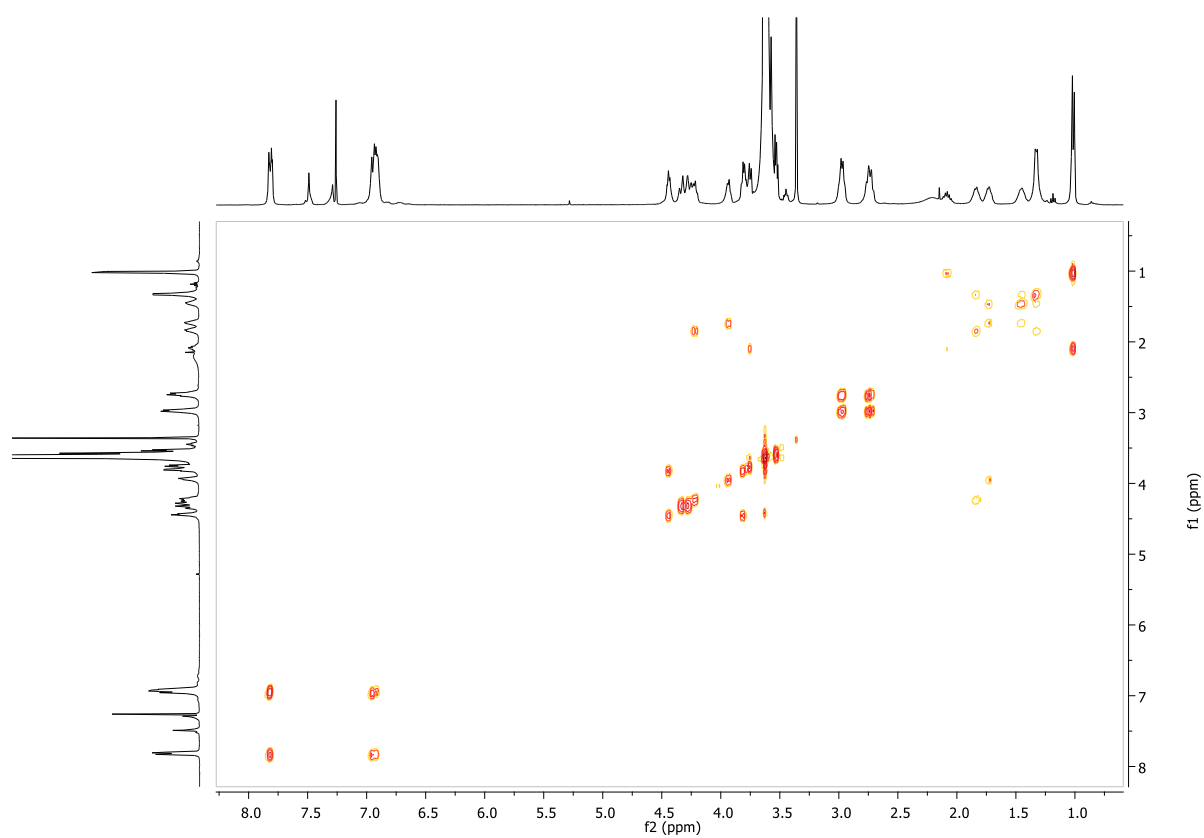


Espectro RMN de ³¹P{¹H} de G1(AZO-iBuO)₆(PEG)₆ en CDCl₃

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

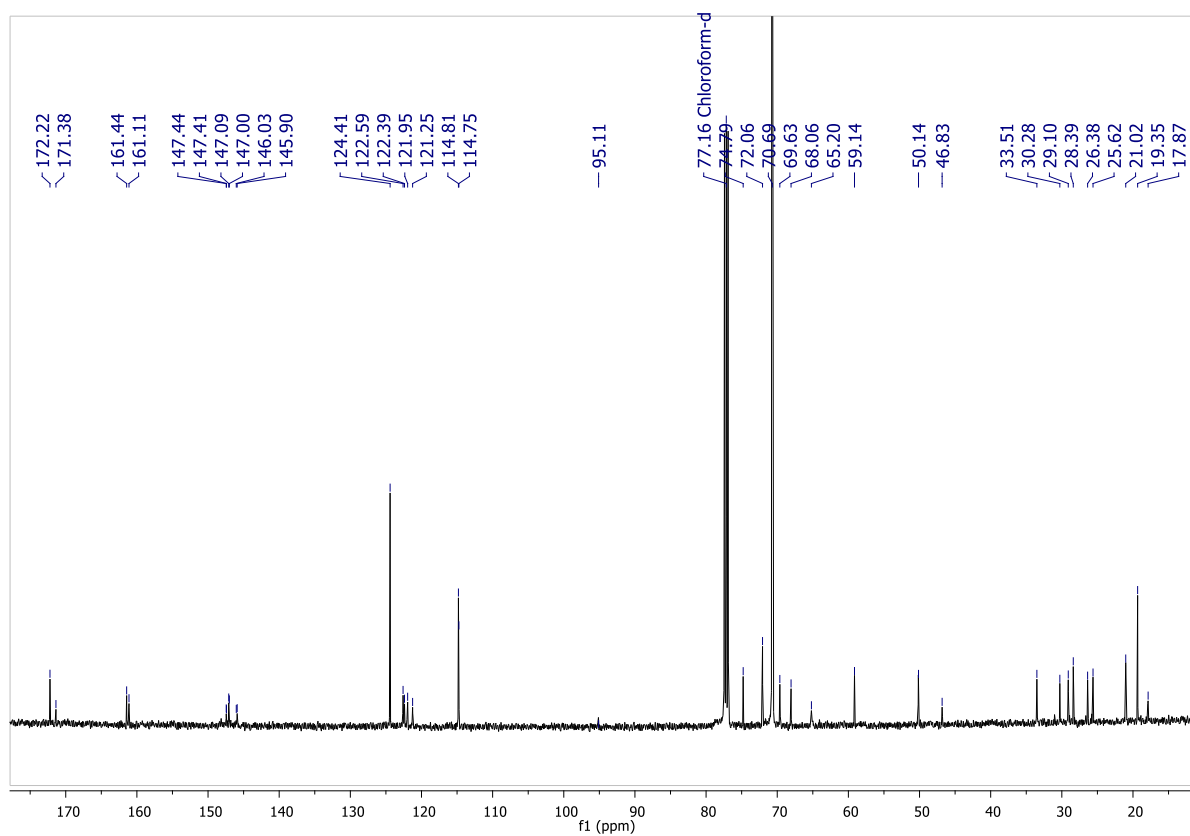


Espectro RMN de ^1H de **G1(AZO-iBuO)₆(PEG)₆** en CDCl_3

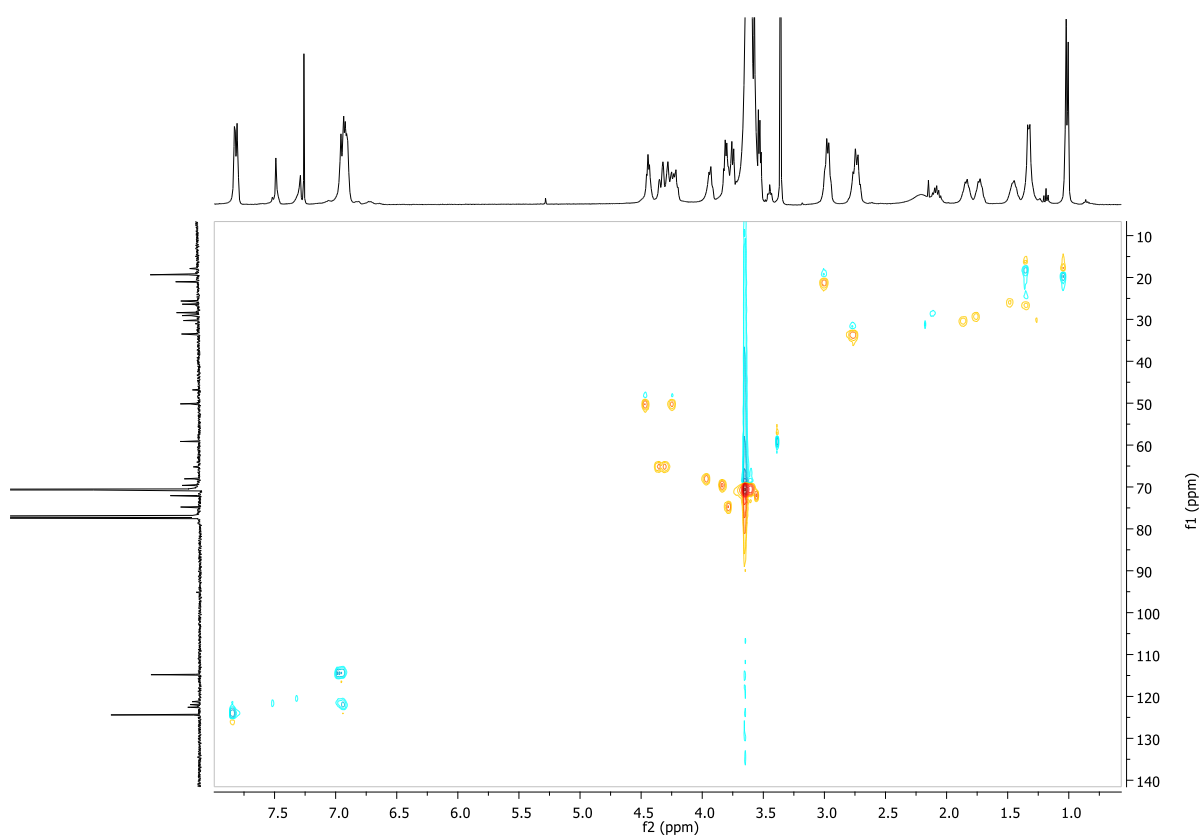


Espectro COSY ^1H - ^1H de **G1(AZO-iBuO)₆(PEG)₆** en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos

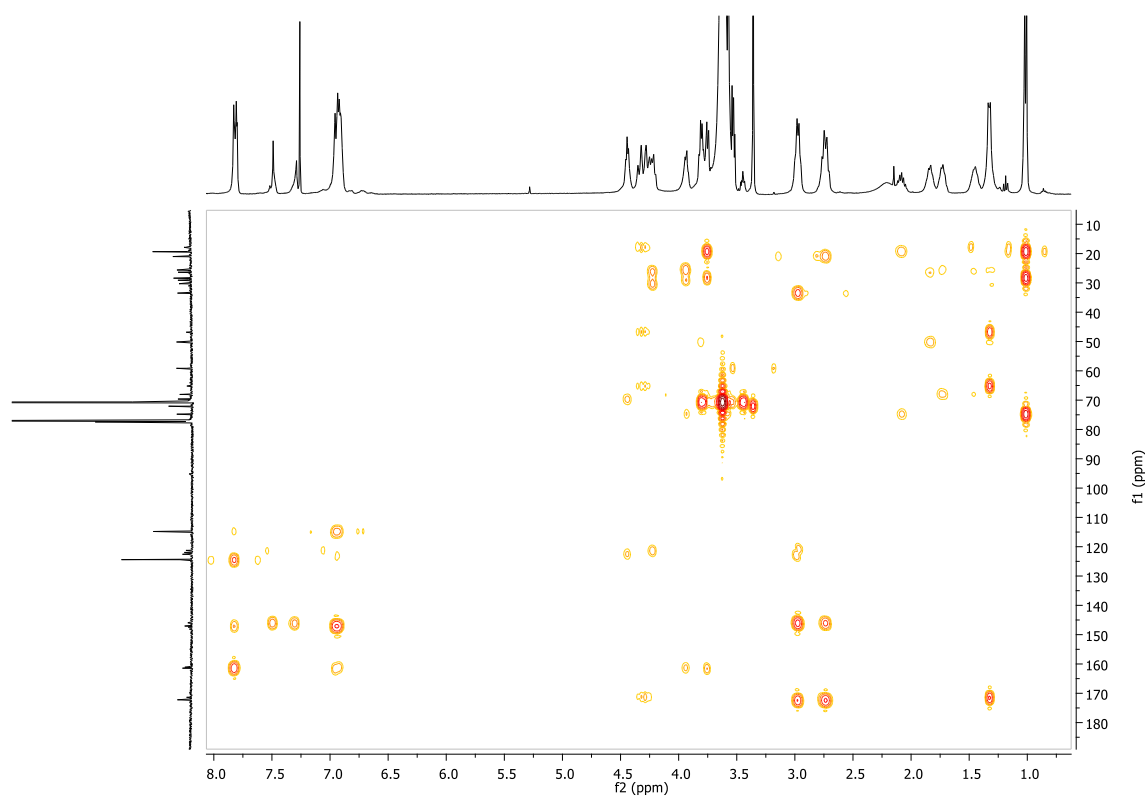


Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **G1(AZO-iBuO)₆(PEG)₆** en CDCl_3

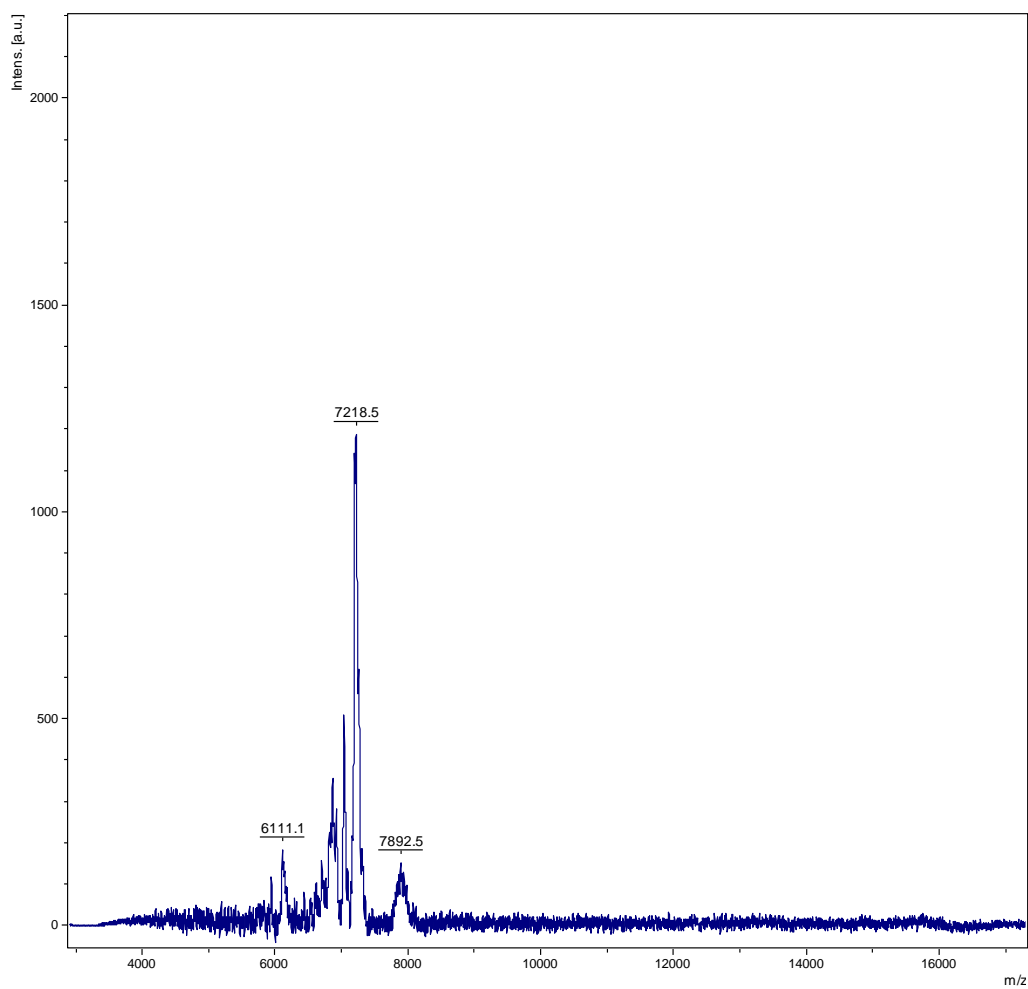


Espectro HSQC de **G1(AZO-iBuO)₆(PEG)₆** en CDCl_3

IV. ANEXO 3: Espectros de los compuestos



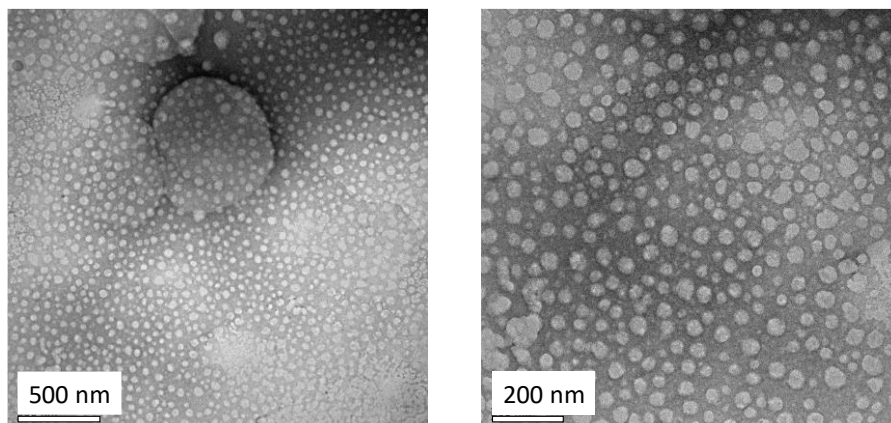
Espectro HMBC de **G1(AZO-iBuO)₆(PEG)₆** en CDCl₃



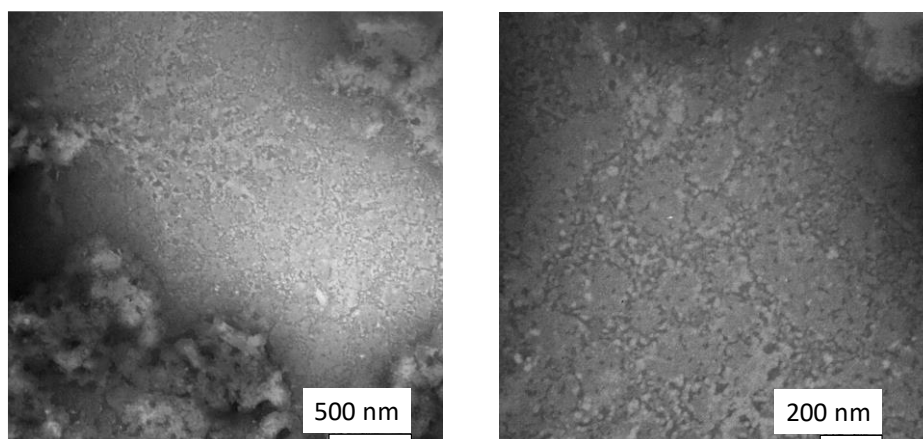
Espectro de masas MALDI+ de **G1(AZO-iBuO)₆(PEG)₆** en ditranol

IV. ANEXO 4: IMÁGENES DE TEM

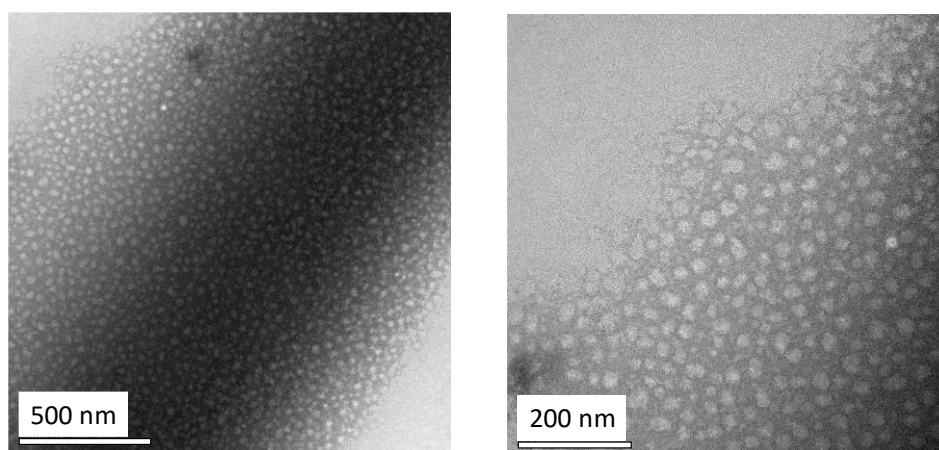
Trímeros de fosfazeno anfífilos



**Figura A.1. Imágenes de TEM de los agregados formados por el trímero
 $G0(Azo-iBuO)_4(PEG)_2$**



**Figura A.2. Imágenes de TEM de los agregados formados por el trímero
 $G0(Azo-iBuO)_3(PEG)_3$**



**Figura A.3. Imágenes de TEM de los agregados formados por el trímero
 $G0(Azo-iBuO)_2(PEG)_4$**

Dendrímeros de fosfazeno anfífilos

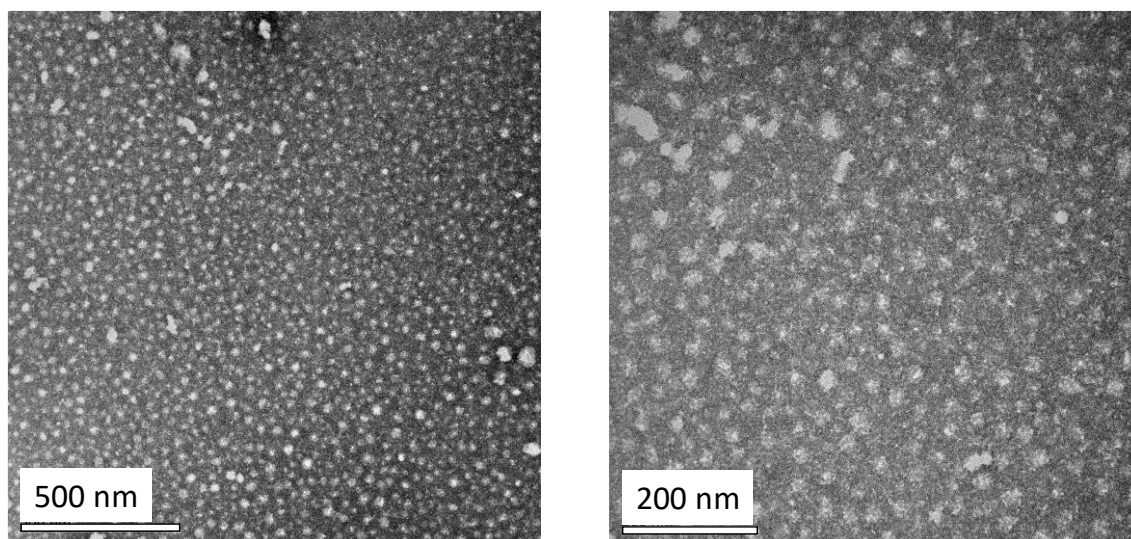


Figura A.4. Imágenes de TEM de los agregados formados por el dendrímero $G1(Azo-iBuO)_6(PEG)_6$.

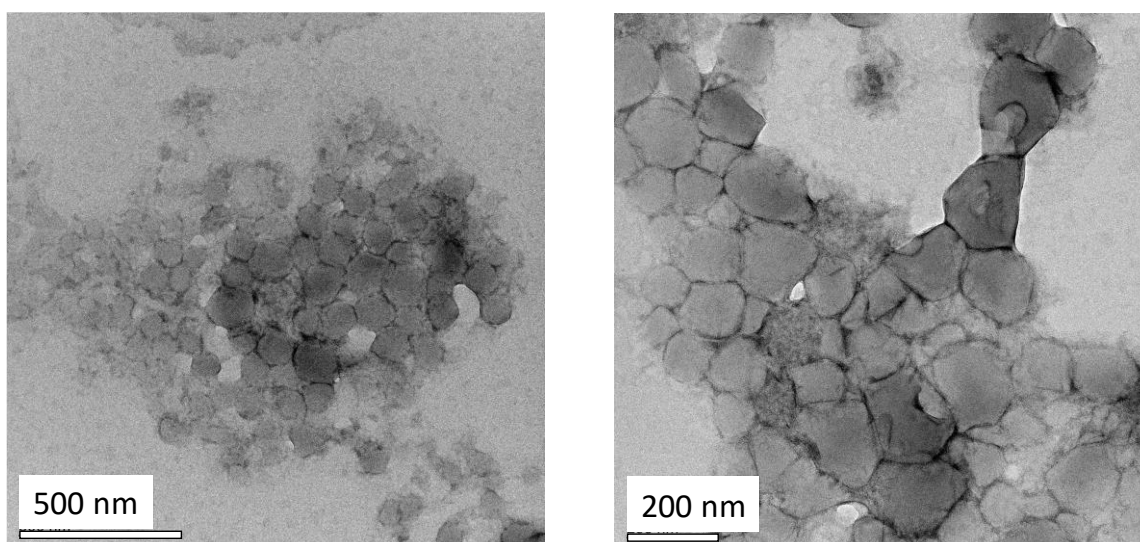


Figura A.5. Imágenes de TEM de los agregados formados por el dendrímero G1(Azo-iBuO)₈(PEG)₄.